Aus der Universitäts-Kinderklinik Tübingen
Abteilung Endokrinologische Diagnostik
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. D. Gupta, F.R.C. Path.

# Einflüsse von Somatotropin-Release-Inhibiting-Factor (SRIF) auf Wachstum und Serumhormonkonzentrationen in der Entwicklung der männlichen Ratte

## — eine Pilotstudie —

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

vorgelegt von
WALTER BOLLENBACH
aus Rommelsbach

1987

UNIV.
LIBRARY
KIEL

Aus der Universitäts-Kinderklinik Tübingen
Abteilung Endokrinologische Diagnostik
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. D. Gupta, F.R.C. Path.

# Einflüsse von Somatotropin-Release-Inhibiting-Factor (SRIF) auf Wachstum und Serumhormonkonzentrationen in der Entwicklung der männlichen Ratte

## — eine Pilotstudie —

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

vorgelegt von
WALTER BOLLENBACH
aus Rommelsbach

1987

| | |
|---|---|
| Dekan: | Prof. Dr. J. Dichgans |
| 1. Berichterstatter: | Priv.-Doz. Dr. M. B. Ranke |
| 2. Berichterstatter: | Prof. Dr. F.J. Seif` |

---

gedruckt 1987 bei H.-J. Köhler , Reprografischer Betrieb , Tübingen

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr.B.M. Ranke für das Überlassen des Themas und insbesondere für die fürsorgliche Betreuung und die hilfreichen Anregungen während der Entstehung dieser Arbeit.

Weiter möchte ich mich bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Hormonlabors der Kinderklinik Tübingen für die freundliche Unterstützung im Rahmen des experimentellen Teils herzlich bedanken.

Bei meinem Freund Michael Friederici bedanke ich mich für das Korrekturlesen, bei Frau Claudia Müller für das Schreiben der Arbeit.

INHALTSVERZEICHNIS SEITE


| | | |
|---|---|---|
| 1. | EINLEITUNG | 1 |
| 1.1 | Vorüberlegungen zum Experiment | 3 |
| 1.2 | Fragestellung | 3 |
| 2. | PLANUNG UND AUFBAU DES EXPERIMENTS | 6 |
| 2.1 | Versuchsplanung | 6 |
| 2.1.1 | Gemessene Parameter | 6 |
| 2.1.2 | Vorversuche | 7 |
| 2.2 | Versuchsaufbau | 7 |
| 3. | MATERIALIEN UND METHODEN | 10 |
| 3.1 | Versuchstiere | 10 |
| 3.2 | Injektionsmittel | 10 |
| 3.3 | Blutentnahme | 11 |
| 3.4 | Entnahme von Organen | 12 |
| 3.5 | Bestimmung auxologischer Parameter | 13 |
| 3.5.1 | Länge | 13 |
| 3.5.2 | Gewicht | 13 |
| 3.5.3 | Hodengewicht | 14 |
| 3.5.4 | Länge der Tibiae | 14 |
| 3.6 | Bestimmung hormoneller Parameter | 14 |
| 3.6.1 | Wachstumshormon | 14 |
| 3.6.2 | Somatomedin | 15 |
| 3.6.3 | Sulfatinkorporation im Rippenknorpel | 16 |
| 3.6.4 | Insulin | 18 |
| 3.6.5 | Thyroxin | 19 |
| 3.6.6 | Prolactin | 23 |
| 3.6.7 | FSH | 23 |
| 3.6.8 | LH | 23 |
| 3.6.9 | Testosteron | 24 |
| 3.6.10 | Dehydroepiandrosteron | 25 |
| 3.6.11 | Cortisol | 25 |
| 3.7 | Bestimmung sonstiger Parameter | 26 |

| | | |
|---|---|---|
| 4. | ERGEBNISSE | 27 |
| 4.1 | Zur Darstellungsform und -weise | 27 |
| 4.2 | Längenwachstum und Wachstums-geschwindigkeit | 27 |
| 4.3 | Körpergewicht und Wachstums-geschwindigkeit | 29 |
| 4.4 | Tibiawachstum | 30 |
| 4.5 | Wachstumshormon | 30 |
| 4.6 | Somatomedin | 31 |
| 4.7 | Sulfatinkorporation | 31 |
| 4.8 | Insulin | 32 |
| 4.9 | Glucose | 33 |
| 4.10 | Thyroxin | 33 |
| 4.11 | Prolactin | 34 |
| 4.12 | FSH | 34 |
| 4.13 | LH | 35 |
| 4.14 | Testosteron | 36 |
| 4.15 | Hodengewicht | 37 |
| 4.16 | DHEA | 37 |
| 4.17 | Cortisol | 38 |
| 4.18 | Gesamteiweiß | 39 |
| 4.19 | Elektrolyte | 39 |
| 5. | DISKUSSION | 49 |
| 5.1 | Einführung | 49 |
| 5.2 | Zeitraum der Pubertät | 50 |
| 5.3 | Die Ergebnisse unter dem Aspekt ihres funktionellen Zusammenwirkens | 51 |
| 5.3.1 | Längenwachstum, Gewichtszunahme und Tibialängen | 52 |
| 5.3.2 | GH, SM, Sulfatinkorporation und Insulin | 54 |
| 5.3.3 | Prolactin und Thyroxin | 59 |
| 5.3.4 | Insulin, Glucose, Cortisol | 62 |
| 5.3.5 | Sexualhormone und Hodengewichte | 66 |
| 5.4 | Einflüsse von Dosis, Applikationsform und -dauer auf die Wirkung von Somatostatin | 68 |

6. ZUSAMMENFASSUNG 73

7. ANHANG 75

8. ABKÜRZUNGEN 88

9. LITERATURVERZEICHNIS 89

# 1. EINLEITUNG

Auf der Suche nach den neuroendokrinen Regulationsfaktoren der Wachstumshormonsekretion, einem GH-releasing factor (GF) und einem GH-inhibiting factor (GIF), wurde Somatostatin (SRIF) entdeckt. Die Aktivitäten der Forscher basierten auf den Beobachtungen von Krulich et al. (1968) und Wilber et al. (1971), die eine sowohl steigernde als auch hemmende (Krulich et al., 1968) Wirkung von rohen oder teilweise gereinigten Hypothalamus-Extrakten auf die Sekretionsraten von Wachstumshormonen feststellen konnten.

Aber erst Brazeau et al. (1973) gelang die Isolierung einer Fraktion aus Hypothalamus-Extrakten von Schafen, die in der Lage war, die Wachstumshormonsekretion aus Hypophysenvorderlappenzellen von Ratten stark zu hemmen. Die Bestimmung der Aminosäuresequenz erfolgte durch Burgus et al. (1973) und Ling et al. (1973; die synthetische Herstellung gelang Rivier et al. (1973) und Coy et al. (1973). Diese Substanz, ein Tetradekapeptid, wurde als der gesuchte somatotropin release-inhibiting factor (= SRIF) angesehen und erhielt den Namen "Somatostatin". In zahlreichen Studien haben sich seither viele Forschergruppen darum bemüht, die vielfältigen Wirkungen dieser Substanz zu bestimmen.

Es gilt inzwischen als sicher, daß Somatostatin die Freisetzung zahlreicher Hormone hemmt: GH nach Stimulation, TSH nach TRH-Stimulation, erhöhte GH-Plasmaspiegel bei Akromegalie und Diabetes mellitus, ferner die Sekretion von Insulin, Glucagon, Gastrin, Secretin, vasoaktiven intestinalen Peptiden, Renin, Motilin und Cholezystokinin (Brazeau et al., 1978). Auf die Basalspiegel von Prolactin, FSH, LH und ACTH zeigte sich kein hemmender Effekt. Eine umfassende Zusammenstellung der Wirkungen von Somatostatin findet sich bei Breitner (1981) und Hall et al. (1978).

Die kurze biologische Halbwertzeit von ca. 4 Minuten

(Brazeau und Guillemin, 1974), schränkt die mögliche therapeutische Verwendung dieser Substanz ein. SRIF-induzierte Effekte sind nach einmaliger Gabe nur von kurzer Dauer.

Ein anderes großes Problem ist die Komplexität des Wirkungsspektrums. Deshalb wurde versucht, Somatostatin-Analoge zu entwickeln, die nur bestimmte Eigenschaften der Somatostatinaktivitäten besitzen: beispielsweise ein Peptid zur Behandlung des juvenilen Diabetes, das nur die Glucagonsekretion vermindert, ohne daß durch Suppression des Wachstumshormons gleichzeitig die Gefahr der Wachtsumshemmung bestünde.

Tatsächlich gelang es bereits, Somatostatin-Analoge mit weitgehend selektiver biologischer Aktivität auf die Sekretionshemmung von Insulin, Glucagon und auch Wachstumshormon zu entwickeln, die in ihrem Wirkungsgrad potenter und in der Wirkungsdauer länger sind als Somatostatin (Brown et al., 1976, Sarantakis et al., 1976, Meyer et al., 1977, Vale et al., 1978).

Neben den bereits weitgehend erforschten Wirkungen von Somatostatin auf die Sekretion verschiedener Hormone sind die Wirkungsmechanismen im Bereich des ZNS jedoch noch weit weniger bekannt. Somatostatinhaltige Zellen sind außer im Hypothalamus bei der Ratte in zahlreichen extrahypothalamischen Hirnregionen nachgewiesen worden, hauptsächlich im präoptischen Areal, dem Corpus amygdaloideum, dem Hirnstamm und dem Rückenmark, in niedrigeren Konzentrationen aber auch in anderen Hirnteilen, in peripheren Nerven sowie in nichtneuralem Gewebe in Pankreas und Duodenum (Vale et al., 1975, Brazeau et al., 1978). Ferner ist Somatostatin im Hypothalamus, präoptischen Areal und Corpus amygdaloideum hauptsächlich im Bereich der Synapsen oder der Nervenenden lokalisiert (Epelbaum et al., 1977), was sich durchaus mit der Funktion des Peptids als Neurotransmitter oder Regler vereinbaren läßt (Efendic et al., 1978).

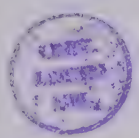
## 1.1 Vorüberlegungen zum Experiment

Das Wachstum wird durch eine Vielfalt von Faktoren reguliert. Unter ihnen spielen neben genetischen Voraussetzungen und dem sozialen Umfeld auch hormonelle Einflüsse eine Rolle. Bei letzteren nimmt das Wachstumshormon eine vorrangige Stellung ein. SRIF ist eine der Komponenten der Wachstumshormonregulation. Man kann unterscheiden zwischen Hormonen die direkt wachstumsregulierend wirken, und solchen, die die Rahmenbedingungen dafür schaffen und aufrechterhalten. Direkt mit dem Wachstum verknüpft sind außer dem Wachstumshormon das Insulin, die Schilddrüsenhormone, Somatomedine und Androgene mit förderndem, Östrogene und Corticosteroide mit hemmendem Einfluß. Indirekt wirksam sind Glucagon und Katecholamine über die Bereitstellung von Energiesubstraten sowie Aldosteron, Vasopressin und Parathormon durch Schaffung eines stabilen extrazellulären Ionenmilieus (Winter, 1978).

Die Wirkung der einzelnen Hormone ist allerdings nicht nur von der Höhe des Hormonspiegels abhängig, sondern auch vom Lebensalter und der Empfindlichkeit der Zellgewebe. Nach bisherigen Kenntnissen wird das präpubertäre Wachstum hauptsächlich durch Wachstumshormon, Somatomedine und Insulin vermittelt, während auf die sexuelle Reifung und das pubertäre Wachstum die Sexualhormone einen größeren Einfluß haben, die im Zusammenwirken mit dem Wachstumshormon im wesentlichen für den pubertären Wachstumsschub verantwortlich sein dürften.

## 1.2 Fragestellung

Die Zielsetzung dieser Arbeit ist, Einflüsse von Somatostatin auf Wachstum und Hormonkonzentrationen vor und während der Pubertät der männlichen Ratte unter Erfassung möglichst



vieler Hormonparameter zu studieren. Die Tiere werden zu diesem Zweck in zwei verschiedenen Altersstufen jeweils zehn Tage lang mit SRIF behandelt. Die Auswirkungen dieser wachstumshemmenden Manipulation sollen anhand auxologischer Daten und der Veränderungen von wachstumsmitregulierenden Serumhormonkonzentrationen erfaßt werden. Als ein Parameter der Wachstumspotenz des Knorpels wird die Sulfatinkorporation in die Knorpelgrundsubstanz gemessen. Die Wahl der Ratte als experimentelles Modell hat mehrere Gründe:

- Es liegen ähnliche Regulationsmechanismen vor wie beim Menschen.
- Hormonelle Parameter können spezifisch gemessen werden.
- Der Zeitraum der Pubertät ist wie im Zeitraffer auf mehrere Wochen verkürzt.

Die Konzeption des Experiments sollte die Klärung folgender Fragen ermöglichen:

1. Wie verändern sich auxologische und hormonelle Parameter während und nach Applikation von SRIF?
2. Bestehen bezüglich 1.) Unterschiede in Abhängigkeit vom Entwicklungsstand (präpubertär, pubertär) der Tiere?

Nach dem bisherigen Kenntnisstand kann während des Behandlungszeitraumes mit folgenden Veränderungen gerechnet werden:

- Verringerung von Längenwachstum, Wachstumsgeschwindigkeit und Gewichtszunahme.
- Erniedrigung der Hormonspiegel von Wachstumshormon, Thyroxin, Insulin, Glucose, Somatomedin, mit erniedrigter $SO_4$-Inkorporationsrate.

Keine wesentlichen oder nur geringgradige Veränderungen sind zu erwarten bei FSH, LH, Testosteron, DHEA, Cortisol, Prolactin und den Hodengewichten.

Eine Arbeit mit ähnlicher Zielsetzung wurde bereits erstellt von Breitner (1981). Nach den Ergebnissen dieser Untersuchung darf im vorliegenden Experiment nach Beendigung des Behandlungszeitraumes bei den deutlich veränderten Parametern im Rahmen einer "catch-up"-Phase mit einem Aufholwachstum gerechnet werden.

Bei der Arbeit von Breitner (1981) handelte es sich um eine Longitudinalstudie, bei der Ratten in unterschiedlich langen Zeitspannen mit SRIF behandelt wurden, um den Effekt einer langfristigen Gabe auf das Wachstum zu untersuchen. Für den Zeitraum zwischen dem 30. und 50. Lebenstag, also genau für die Zeitspanne, in der die Pubertät bei Ratten anzunehmen ist, existieren darin jedoch keine Hormonbestimmungen. Die vorliegende Arbeit hat sich deshalb zum Ziel gesetzt, mögliche Einflüsse von Somatostatin auf diese Entwicklungsphase zu untersuchen.

# 2. PLANUNG UND AUFBAU DES EXPERIMENTS

## 2.1 Versuchsplanung

Es handelt sich hier um einen Teil einer umfassend angelegten Studie, bei der die hormonelle Wachstumsregulation nach Suppression mit verschiedenen Substanzen untersucht werden soll. Die Therapie erfolgte in drei Versuchsgruppen mit Somatostatin, Cortisol und Cyproteronacetat. Als Bezugspunkt für die dabei gemessenen Parameter dienten die Normalwerte nicht behandelter Kontrolltiere.

Den Tieren wurde im Sinne einer möglichst umfangreichen Erfassung von Parametern an den jeweiligen Versuchstagen außer Blut verschiedene Organe entnommen. Sie mußten deshalb getötet werden. Die Arbeit ist daher zwangsläufig als Transversalstudie angelegt. Durch den Umfang der Gesamtstudie und der dadurch bedingten notwendigen Limitierung der Anzahl der Versuchstiere ist eine statistische Auswertung der Daten im klassischen Sinne eines Gruppenvergleichs nicht möglich. Die Werte sind jedoch in Kenntnis des Variationskoeffizienten jeder Methode näherungsweise miteinander vergleichbar. Die einzelnen Studien sind daher als Pilotstudien anzusehen.

### 2.1.1 Gemessene Parameter

Folgende auxologische Daten liegen vor: Körpergewicht, Nasen- und Schwanzlänge, Hodengewicht und Tibialänge. Aus dem Blutserum erfolgte die Bestimmung der Konzentrationen von Wachstumshormon, Somatomedin, Thyroxin, Prolactin, Insulin, Glucose, FSH, LH, Testosteron, DHEA, Cortisol, Gesamteiweiß und Elektrolyte. Als Ausdruck der Wachstumspotenz des Rattenknorpels am jeweiligen Versuchstag wurde die Fähigkeit des Knorpelgewebes zur Sulfatinkorporation gemessen.

Zur Durchführung aller Hormonbestimmungen aus dem Serum ergab sich eine benötigte Gesamtmenge von ca. 4 ml Rattenserum pro Versuchstag. Um Reserven zu haben, wurde die erforderliche Serummenge auf 5 ml festgesetzt. Die hierzu benötigte Anzahl an Versuchstieren ließ sich durch eine Reihe von Vorversuchen ermitteln.

### 2.1.2 Vorversuche

Die pro Ratte maximal zu gewinnende Menge an Blut ist abhängig vom Alter bzw. Größe und Gewicht. Deshalb wurden von jeder Altersstufe einige Tiere getötet, die dabei erhaltene Menge an Serum pro Tier ermittelt und daraus die Mindestanzahl der benötigten Versuchstiere errechnet. Die maximal zu erhaltende Blutmenge pro Ratte nahm mit zunehmender Narkosetiefe ab.

Weiterhin wurde die Blut- und Organentnahmetechnik entwickelt und geübt, sowie die maximal notwendige Präparationszeit pro Tier festgestellt. Eine weitere Serie von Vorversuchen diente dazu, die Bestimmung der Sulfatinkorporation in den Rippenknorpel (Price et al., 1979) zu üben und zu modifizieren. Variiert wurde dabei die Dauer der Vorinkubation in Pufferlösung mit und ohne Serumzusatz, die Inkubationszeit sowie die Waschdauer, um die nicht inkorporierte $SO_4$-Aktivität zu entfernen. Eine ausführliche Beschreibung der Vorversuche findet sich bei Hermann (1968).

## 2.2 Versuchsaufbau

Unter Berücksichtigung der in den Vorversuchen errechneten Mindestzahl an Tieren einerseits sowie der zur Verfügung stehenden Menge an SRIF andererseits ergab sich eine Anzahl von 77 benötigten Versuchstieren. Die hierbei verwendeten

männlichen Wistar-Ratten wurden nach dem Zufallsprinzip auf zwei Versuchsgruppen A und B verteilt. In den Vorversuchen hatte es sich gezeigt, daß der anfallende Arbeitsaufwand an den jeweiligen Versuchtagen mit allen Versuchstieren gleichzeitig nicht zu bewältigen gewesen wäre.

Versuch B mußte aus technischen Gründen zuerst durchgeführt werden.

Unterteilung der Versuchsgruppen:

Versuchsgruppe 1: Kontrollgruppe : 26 Tiere —— K 1
Behandelte Gruppe: 19 Tiere —— Gruppe A
Versuchsgruppe 2: Kontrollgruppe : 17 Tiere —— K 2
Behandelte Gruppe: 15 Tiere —— Gruppe B

Die Anzahl der Kontrollgruppentiere K 1 und K 2 wurden bei der Auswertung zu einer gemeinsamen Kontrollgruppe zusammengefaßt.

Dauer des Versuchszeitraums: 30. - 90. Lebenstag.
Behandlungszeitraum mit SRIF (täglich):
Gruppe A: 30. - 40. Lebenstag.
Gruppe B: 40. - 50. Lebenstag.

Die entsprechend zuzuordnenden Kontrolltiere von K 1 und K 2 erhielten im jeweiligen Behandlungszeitraum physiologische Kochsalzlösung s.c. gespritzt. Zur Erhebung der Versuchsdaten wurde in 5-tägigem Abstand zwischen dem 30. und 65. sowie am 90. Lebenstag eine bestimmte Anzahl von Tieren jeder Gruppe zwecks Blut- und Organentnahme getötet.

Im folgenden Schema ist die an den jeweiligen Versuchstagen zur Verfügung stehende Anzahl von Tieren bzw. getöteten Tieren zusammengestellt:

| Vers. Tag | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 90 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| K 1 | 26/5 | 21/5 | 16/3 | 13/3 | 10/4 | 6/2 | 4/2 | | 2/2 |
| Gruppe A | 19/0 | 19/5 | 14/3 | 11/3 | 8/2 | 6/2 | 4/2 | | 2/2 |
| K 2 | | | 17/3 | 14/3 | 11/3 | 8/2 | 6/2 | 4/2 | 2/2 |
| Gruppe B | | | 15/0 | 15/3 | 12/3 | 9/3 | 6/2 | 4/2 | 2/2 |

Das an den einzelnen Versuchstagen entnommene Blut bzw. Serum sowie die Knorpel wurden jeweils gepoolt.

# 3. MATERIALIEN UND METHODEN

## 3.1 Versuchstiere

Als Versuchstiere dienten männliche Albino-Wistar-Ratten (bezogen von der Firma Ivanovas, Versuchstieranstalt, Kisslegg/Allgäu). Die Bestellung der Tiere erfolgte so, daß sie jeweils 5 Tage vor Versuchsbeginn im entsprechenden Alter, d.h. am 25. bzw. 35. Lebenstag bei uns eintrafen und damit 5 Tage Zeit hatten, um sich an die veränderte Umgebung und andere Personen zu gewöhnen. Sie erhielten unmittelbar nach ihrem Eintreffen am Ohr eine Markierung mit einem Farbcode, der eine eindeutige Identifizierung jeder einzelnen Ratte ermöglichte. Anschließend fand die Verteilung der Tiere auf Käfige folgendermaßen statt:

- pro Käfig soviele Tiere, wie zur Tötung an den jeweiligen Versuchstagen vorgesehen.
- Trennung von Kontrolltieren und unbehandelten Tieren.

Die Ratten wurden bei freiem Zugang zur Ernährung (Altromin Spezialdiät der Firma Altromin-Spezialfutterwerk, Lage/Lippe) und Wasser sowie einer Raumtemperatur von 23° bis 25°C und künstlichem Licht von 6 bis 20 Uhr gehalten.

## 3.2 Injektionsmittel

Während der Therapieintervalle wurde den Ratten täglich Somatostatin s.c. gespritzt (Somatostatin, bezogen von der Firma Serono, Freiburg i.Br.). Verwendung fand sowohl lineares als auch zyklisches Somatostatin, denn die Menge an vorhandenem linearem Somatostatin reichte zur Durchführung des Versuchs nicht aus und es war zu diesem Zeitpunkt nur noch zyklisches Somatostatin zusätzlich erhältlich. Da die volle biologische Wirksamkeit der beiden Substanzen die-

selbe ist (Gupta et al., 1980), fallen unterschiedliche Wirkungen nicht an. Zur Verlängerung der kurzen Halbwertzeit erfolgte die Injektion des Somatostatins in Verbindung mit einem Protamin-Zink-Komplex s.c. als Depot in eine Nackenfalte (Brazeau et. al., 1974).

Das Somatostatin wurde in Ampullen mit je 250 µg lyophilisiertem Hormon + 10 mg Lactose incl. der Trägerlösung von der Firma Serono geliefert. Das Lösungsmittel enthielt 1 mg Protaminsulfat sowie 0,26 mg Zinkchlorid in 1 ml Aqua bidest., ebenfalls in Form von Ampullen.

Das lineare und das zyklische Somatostatin wurden miteinander gemischt, bei Versuch A im Verhältnis 1 : 1, bei Versuch B im Verhältnis 1 : 3. Die Herstellung der Injektionslösung erfolgte jeweils unmittelbar vor Gebrauch durch Mischung von Somatostatin und Trägerlösung. Die Injektionen fanden während des Behandlungsintervalls täglich gegen 18 Uhr statt.

Dosierung bei A und B: 1,0 mg/kg Ratte/Tag

### 3.3 Blutentnahme

Die Vorversuche dienten zur Erprobung verschiedener Formen der Blutentnahme. Um eine möglichst große Blutmenge pro Tier zu erhalten, erwies sich die direkte Punktion der Bauchaorta als optimale Lösung. Dieses Verfahren hat zudem den Vorteil, daß das gewonnene Blut weitgehend frei von Verunreinigungen ist.

Die Narkose erfolgte mit Diethyläther in einem Glasgefäß. Völlige Schlaffheit des Tieres sowie Bewegungslosigkeit der Barthaare zeigten die richtige Narkosetiefe an. Nach der Fixation der Extremitäten auf einer Korkplatte wurde das Abdomen durch einen von der Leiste ausgehenden L-förmigen Schnitt mit der Schere eröffnet, die Darmschlingen zur Seite hin weggeschoben und nach vorsichtigem

Freipräparieren der Bauchaorta mit der Pinzette dieselbe mit einer "Butterfly"-Kanüle proximal der Bifurkation der A. iliaca punktiert. Unmittelbar vor der Punktion wurde die Aorta dicht oberhalb der Punktionsstelle mit einer Pinzette abgeklemmt, bis die Spitze der Kanüle im Gefäßlumen lag. Die Dicke der Punktionsnadel wurde in Abhängigkeit vom Gefäßdurchmesser so gewählt, daß sie das Lumen möglichst ganz ausfüllte.

Das Blut wurde in Zentrifugengläschen aufgefangen und auf Eis gestellt. Nach der vollständigen Gerinnung, was ca. 70 bis 90 Minuten dauerte, wurde es bei 3.200 U/Min. 5 Minuten lang zentrifugiert, der Serumüberstand in Polystyrolröhrchen abpipettiert und bis zur weiteren Verarbeitung bei -20°C eingefroren.

## 3.4 Entnahme von Organen

Der Blutentnahme folgte die Entnahme von Thorax, Hoden und Tibiae.

Entnahme des Thorax:
Verlängerung des bei der Blutentnahme gesetzten Bauchschnitts mit der Schere in Richtung Sternum, Umschneiden der Rippenbögen auf beiden Seiten und Heraustrennen der gesamten vorderen Thoraxwand lateral der Rippenknorpel. Bis zur Präparation des Knorpelmaterials wurde das ganze Stück in physiologischer NaCl feucht gehalten.

Entnahme der Hoden:
Nach dem Hochschieben der Hoden in die eröffnete Bauchhöhle Freipräparieren und Abtrennen derselben vom Samenstrang, sofortiges Wiegen und Einfrieren in Trockeneis bei -70°C.

Entnahme der Tibiae:
Nach Fixation beider Hinterläufe auf der Unterlage und Abpräparieren des Fells Durchtrennung der Oberschenkel etwa in Femurschaftmitte und Absetzen mit der gesamten Muskulatur. Nach der Organentnahme Einlegen der entnommenen Hinterläufe zwischen zwei verschraubbare Plexiglasplatten und Anfertigen eines Röntgenbildes.

## 3.5 Bestimmung auxologischer Parameter

Die Messung von Länge und Gewicht erfolgte während des Behandlungszeitraumes täglich, in der Zeit danach in 5-tägigen Abständen bis zum 90. Lebenstag, jeweils gegen 18 Uhr. Das Hodengewicht und die Länge der Tibiae wurden an den jeweiligen Versuchstagen erfaßt.

### 3.5.1 Länge

Gemessen wurde die Nasen-Schwanz-Länge. Die Tiere wurden hierzu auf ein Meßlineal gesetzt, an Kopf und Schwanz gehalten und unter leichtem Zug die Länge gemessen. Die Meßgenauigkeit lag bei ca. 0,5 cm. Um möglichst genaue Meßwerte zu erhalten, erfolgte die Längenmessung immer durch die selbe Person.

### 3.5.2 Gewicht

Die Ratte wurde auf eine Haushaltswaage gesetzt und gewogen. Sobald das Tier sich nicht mehr bewegte, wurde das Gewicht bis auf etwa 0,5 g genau festgestellt.

### 3.5.3 Hodengewicht

Unmittelbar nach der Entnahme wurden beide Hoden zusammen auf einer Feinwaage gemessen. Die Meßgenauigkeit lag bei 0,01 g.

### 3.5.4 Länge der Tibiae

Die von den Hinterläufen angefertigten Röntgenaufnahmen wurden auf einen Leuchtschirm gelegt, an beiden Enden der Tibiae mit einem Stechzirkel eingestochen und die abgegriffene Länge an einem Feinlineal bis auf eine Genauigkeit von 0,5 mm festgestellt.

## 3.6 Bestimmung hormoneller Parameter

### 3.6.1 Wachstumshormon

Die Konzentration des Wachstumshormons wurde nach dem Prinzip des von NIAMDD, Bethesda, Maryland, USA, beschriebenen Radioimmunoassays bestimmt, die Methode in einigen Punkten jedoch verändert. Die Jodierung erfolgte in der von Ranke et al. (1976) modifizierten Form der Chloramin-T-Methode nach Hunter und Greenwood (1962), die Trennung von freiem und Antikörper-gebundenem Hormon mit Polyethylenglykol nach der Methode von Desbuquois und Aurbach (1971), das anstelle des zweiten Antikörpers verwendet wurde.

Bestimmt wurden eine Standardreihe, die $B_o$-Bindung, die unspezifische Bindung sowie die unbekannten Serumhormonkonzentrationen.

Prinzip des Assay-Ansatzes:

1. Zu 500 µl Puffer nach Freedländer (1968) werden 100 µl Probeserum bzw. Standardseren in entsprechender Verdünnung sowie 100/200µl Diluent gegeben, desweiteren allen Röhrchen 100 µl Anti-GH-Serum zugesetzt, gemischt und 24 Std. bei 4°C inkubiert.
2. Danach Zugabe von je 100 µl jodiertem Hormon und Inkubation bei 4°C über 72 Std..
3. Zugabe von je 50 µl Humanserum sowie 850 µl PEG 6000, mischen, dann 2 Std. Inkubation bei Zimmertemperatur, anschließend 8 Std. bei 4°C.
4. Zentrifugieren bei 3200 U/Min. für 30 Min., Absaugen des Überstandes, Waschen des Präzipitats mit 2 ml Puffer, Zentrifugieren wie vorher, Absaugen des Überstandes.
5. Messen der Radioaktivität des Präzipitats im Gammazähler.

Anhand der aus den Referenzpräparaten erstellten Standardkurve wurden die Hormonkonzentrationen der Serumproben bestimmt.

Ausführlich beschrieben ist der GH-Assay bei Hildebrand (1981) und Strobel (1986).

### 3.6.2 Somatomedin

Der Bioassay, entwickelt von Phillips et al. (1974) und modifiziert von Ranke (1980), basiert auf der stimulierenden Wirkung des Somatomedins auf den Einbau von Sulfat in

das Knorpelgewebe. Gemessen wird dabei die Menge an inkorporiertem, radioaktivem $SO_4$ in ausgestanzte Zylinder aus Schweineknorpel.

Die Knorpel stammten von frisch geschlachteten Inzuchtschweinen vom staatlichen Versuchsgut "Unterer Lindenhof". Entnommen wurden die drei unteren costosternalen Knorpelspangen. Nach sorgfältiger Befreiung von Muskulatur, Fett und Perichondrium wurden die Knorpelstücke in 1,5 mm dicke Scheiben geschnitten und daraus mit einer Stanzvorrichtung möglichst homogene Zylinder mit 2 mm Durchmesser gestanzt. Während des Transports und der Verarbeitung wurde das Knorpelgewebe in physiologischer Kochsalzlösung feucht gehalten.

Materialien der SM-Bestimmung:

- Schweineknorpel
- Standardserum (gepoolt aus dem Blut von 8 gesunden erwachsenen Männern)
- SM-Arbeitspuffer
- $Na_2{}^{35}SO_4$ (Amersham International Ltd., Code SJ 162)
- Rattenseren

Aus dem Standardserum wurde mittels geeigneter Verdünnungen eine Standardkurve erstellt und daraus die SM-Aktivität bestimmt.

Eine ausführliche Beschreibung des SM-Assays mit dem gesamten Versuchsablauf findet sich bei Schmidt (1984).

### 3.6.3 Sulfatinkorporation im Rippenknorpel

Die Bestimmung der Sulfatinkorporation erfolgte nach dem Bioassay von Price et al. (1979), den wir jedoch in einigen Punkten im Rahmen der Vorversuche (siehe dort) modifizierten.

Die Messung der Inkorporationsrate erfolgte bei einem Anteil von 20 % Serum im Inkubationsmedium. In den Vorversuchen wurde zusätzlich mit 0 % und 10 % Serumanteil gearbeitet. Die Zählraten verliefen entsprechend niedriger, zeigten in ihrem zeitlichen Verlauf jedoch die gleiche Tendenz, so daß wir uns bei der Auswertung auf den Ansatz mit den 20 % Serumanteilen beschränkten. Bezogen wurden die gemessenen counts/min. auf ein mg trockenes Knorpelgewebe.

Benötigte Materialien:

- Arbeitspuffer mit Aminosäuren und Antibiotikazusatz
- Rattenserum (gepoolt aus dem Blut von 20 männlichen Ratten im Alter von 90 Tagen)
- $Na_2^{35}SO_4$ (Amersham International Ltd., Code SJ 162)
- Rippenknorpel der am jeweiligen Versuchstag geschlachteten Tiere.

Aus jedem Rattenthorax wurde Knorpelmaterial entnommen. Es handelte sich dabei um die unteren vier costosternalen Knorpelspangen, die wir nach sorgfältiger Freipräparation und Säuberung in etwa 2 mm lange Stücke schnitten und bis zur weiteren Verarbeitung in gekühltem Arbeitspuffer lagerten. Die Knorpelstücke der Kontrollgruppentiere wurden ebenso wie diejenigen der behandelten Tiere jeweils gepoolt. Der gesamte Versuch dauerte jeweils 5 Tage.

Versuchsablauf:

1. Tag: Nach der Präparation wurden je 4 der gepoolten Knorpelstücke zufällig auf jeweils sechs Versuchsröhrchen verteilt.
   Jedes Röhrchen enthielt 0,4 ml Inkubationsmedium:
   - 6 Röhrchen à 0,4 ml: Puffer ohne Serum (0 %)
   - 6 Röhrchen à 0,4 ml: Puffer mit 10 % Serum
   - 6 Röhrchen à 0,4 ml: Puffer mit 20 % Serum.

Nach der Verteilung der Knorpelstücke erfolgte eine 4-stündige Vorinkubation bei 37°C, danach der Zusatz von 1 µCi Tracer ($Na_2^{35}SO_4$), der in 50 µl Arbeitspuffer gelöst war. Anschließend wurde das Ganze gemischt und weitere 12 Std. bei 37°C inkubiert.

2. Tag: Waschen der Knorpel unter fließendem Wasser für 30 Min., nachdem zuvor das Inkubationsmedium abgegossen und die Knorpelstücke in am Boden gelochte Teflonröhrchen umgefüllt wurden. Danach erfolgte die Verteilung von je zwei Knorpeln in Szintillationsröhrchen, in denen sie 48 Std. lang bei Raumtemperatur trockneten.

3. Tag: Trocknen der Knorpelstücke

4. Tag: Wiegen beider Stücke zusammen auf einer Feinwaage, anschließend Auflösung in je 0,4 ml Ameisensäure (98 - 100 %, Fa. Merck, Darmstadt) bei 75°C, nach Abkühlung Zugabe von je 10 ml Szintillationsflüssigkeit (Unisolve I, Nr. 19927, Fa. Zinsser, Frankfurt/M.).

5. Tag: Bestimmung der inkorporierten Aktivität im Beta-Counter.

Die jeweils 12 Meßpunkte/Serumanteil wurden gemittelt und im Diagramm in counts/mg x Min. gegen das Alter der Tiere am entsprechenden Versuchstag aufgetragen.

### 3.6.4 Insulin

Die Bestimmung des Insulinspiegels im Serum erfolgte mit einem modifizierten Doppelantikörper-RIA nach Hales und Randle (1963).

Verwendet wurden folgende Substanzen:

- Standard-Ratten-Insulin (Fa. Novo, Kopenhagen, Dänemark
- Freedländer Puffer
- Insulin-Tracer (Fa. Serono, Freiburg, Code-Nr. 3632)
- 1. Antikörper (Anti-Insulin-Serum, Guineapig RD 10, Fa. Wellcome Res. Lab., Beckham, England)
- 2. Antikörper (Anti-Guineapig-Precipitation-Serum RD 18, Fa. Wellcome, England)
- Complement (Wellcome Complement Ct 10)

Ablauf des RIA:

- Mischen von je 100 µl Standardverdünnung bzw. Serumproben, 500 µl Puffer und 100 µl des 1. Antikörpers, schütteln und Inkubation für 24 Std. bei 4°C.
- Zugabe von 100 µl Tracer, weitere 48 Std. Inkubation bei 4°C.
- Danach Hinzufügen von 50 µl des 2. Antikörpers sowie 200 µl Complement, nochmals 4 Std. Inkubation bei 37°C.
- 30 Min. Zentrifugation, Dekantierung des Überstandes, Waschen in 1 ml Puffer, nochmaliges Zentrifugieren und Dekantieren, anschließend Messung im Gamma-Counter.

### 3.6.5 Thyroxin

Da dieses Hormon in bisherigen Arbeiten noch nicht bestimmt wurde, soll hier der Versuch etwas ausführlicher beschrieben werden.

Routinemethoden zur Bestimmung von $T_3$ und $T_4$ existieren eigentlich erst seit Beginn der siebziger Jahre. Nach

Entwicklung der ersten $T_3$-RIAs' durch Brown et al. (1970) und Gharib et al. (1970) wurden analoge Methoden für $T_4$ von Chopra (1972) sowie Mitsuma et al. (1972) beschrieben. Zwischenzeitlich sind vielfache Modifikationen von $T_3$- und $T_4$-RIAs' entwickelt worden, die als Kits erhältlich sind. Wir arbeiteten mit dem $T_4$-RIA der Fa. Henning, Berlin. Das Laborset enthält folgende Reagenzien (ausreichend für 2 x 75 Bestimmungen):

- Barbitalpuffer-ANS, pH 8,2
- $T_4$-Antiserum
- präzipitierendes Antiserum
- $^{125}J$-$T_4$, Aktivität 5 µCi
- $T_4$-Nullserum
- $T_4$-Standards mit folgenden Konzentrationen: 10, 20, 40, 80, 160, 320 ng $T_4$/ml sowie den dazugehörenden Kontrollseren K1, K2, K3.

Assay-Prozedur:
Das Inkubationsschema ist auf der folgenden Seite zusammengestellt. Wegen des hohen Anfalls an Proben wurde zunächst der sog. Reagenzien-Cocktail hergestellt. Er reicht für 75 Pipettierungen aus.

Inhalt des Cocktails:

- 30 ml Puffer-ANS
- 200 µl $^{125}J$-$T_4$ unverdünnt
- 8 ml präzipitierendes Antiserum

Das Ganze ist sorgfältig gemischt 1 - 2 Stunden haltbar.

Inkubationsschema für $T_4$:

| Probe | Serum (µl) | Puffer-ANS (µl) | $^{125}J$-$T_4$ (µl) | präzip. Anti-serum (µl) | $T_4$-Anti-Anti-serum (µl) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 a,b,c, Total-aktivität T | - | - | 200 | - | - |
| 2 a,b,c, Null-serum | 25 | 200 | 200 | 100 | 100 |
| 3 a,b,c, . Standard 1 . . . . 8 a,b,c, Standard 6 | 25 | 200 | 200 | 100 | 100 |
| 9 a,b,c Kontroll-serum K1 . . K2 11 K3 | 25 | 200 | 200 | 100 | 100 |
| 12 a,b,c Ratten-serum | 25 | 200 | 200 | 100 | 100 |
| etc. | | 500 µl Reagenzien-Cocktail | | | |

Das weitere Verfahren mit den fortlaufend beschrifteten Teströhrchen:

1. In die Teströhrchen 1 a,b,c, werden zur Messung der Totalaktivität T je 200 /ul $^{125}$J-$T_4$-Lösung oder 500 /ul Reagenzien-Cocktail pipettiert.
2. Es wird weiterhin pipettiert in
   - Röhrchen 2 a,b,c, jeweils 25 /ul Nullserum
   - Röhrchen 3 a,b,c, ..... 8 a,b,c, je 25 /ul der Standards mit steigender $T_4$-Konzentration
   - Röhrchen 9 a,b,c, .... 11 a,b,c, je 25 /ul der Kontrollseren K1, K2 und K3
   - Röhrchen 12 a,b,c, etc. je 25 /ul Rattenserum.
3. In jedes Röhrchen, ausgenommen 1., kommt nun 500 /ul Reagenzien-Cocktail sowie 100 /ul $T_4$-Antiserum.
4. Die Röhrchen 1 a,b,c werden mit einem Stopfen verschlossen und bis zur Messung der Radioaktivität beiseitegestellt. Alle übrigen Röhrchen werden mit Klebefolie verschlossen und für 30 - 60 Min. bei Raumtemperatur inkubiert, anschließend 30 Min. geschüttelt und danach 10 Min. stehen gelassen zum Absetzen des Präzipitats.
5. Die Röhrchen 2 a,b,c werden nun mit 1 ml Aqua dest. versetzt und bei 2000 g 30 Min. lang zentrifugiert. Anschließend folgt das Absaugen des Überstandes mit der zum Laborset gehörenden Absaugvorrichtung.
6. Messung der Radioaktivität eines jeden Röhrchens, einschließlich 1 a,b,c, im Gamma-Counter bei einer Meßzeit von 2 Minuten.

Auswertung

Wegen der hohen Anzahl der zu messenden Proben mußten wir die Hormonbestimmung aus technischen Gründen in zwei Ansätzen durchführen. Aus den Referenzpräparaten erstellten wir jeweils eine Standardkurve. Die Zählrate eines jeden Teströhrchens (B) wurde auf die mittlere Zählrate des Null-

serums ($B_0$) bezogen und prozentual ausgedrückt, dabei gilt für den Fall des Nullserums $B/B_0$ = 100 %. Die Überprüfung der Richtigkeit des Ansatzes ergab sich aus der Mitbestimmung der Kontrollseren, deren Messwerte allesamt im zugelassenen Messbereich lagen.

### 3.6.6 Prolactin

Hierzu fand ein RIA-Test-Kit (Fa. Serono, Freiburg, Code Nr. 1803) Verwedung, bei dem ebenfalls mit der Doppelantikörpermethode gearbeitet wird.

Zum Kit gehören folgende Substanzen:
- Prolactin-Standard
- Anti-Prolactin-Serum,
- ein präzipitierender Antikörper
- $^{125}$J-Prolactin.

Versuchsdurchführung:
Inkubation der Standardverdünnungen bzw. Serumproben mit Tracer und Anti-Prolactin-Serum, danach Zugabe des zweiten Antikörpers und Messung der Aktivität des ausgefällten Niederschlags im Gamma-Counter.
Ausführlich beschrieben ist der Assay bei Stützle (1982) und Strobel (1986).

### 3.6.7 FSH

### 3.6.8 LH

Die Plasmaspiegel dieser beiden Hormone bestimmten wir mittels eines RIA nach der im Kit von NIAMDD, Bethesda, USA, beschriebenen Methode. Die Antiseren, die Standard-

Referenz Präparationen und die gereinigten Hormone zur Jodierung stammten von NIAMDD. Als zweiter Antikörper fand Donkey-Anti-Rabbit-Precipitating-Serum der Wellcome Laboratories, Beckham, England, Verwendung. Die Jodierung erfolgte nach der Methode von Greenwood et al., (1963). Freies und AK-gebundenes Hormon wurde nach der Doppelantikörpermethode gefällt und durch Zentrifugieren getrennt, die Aktivität nach Absaugen des Überstandes im Gamma-Counter gemessen.
Sämtliche Proben konnten in einem Ansatz bestimmt werden. Den genauen Versuchsablauf beschrieb Eichner (1975) bereits ausführlich.

### 3.6.9. Testosteron

Die Bestimmung der Testosteronkonzentrationen erfolgte nach einer modifizierten, von Chen et al., (1971) entwikkelten Methode. Verwendet wurde dazu ein RIA-Test-Set der Fa.Wien Laboratories, Succasunna, New Jersey, USA, Katalog-Nr. TS,333.
Der Kit enthält folgende Substanzen:

- Testosteron-Standard,
- $^{3}$H-Testosteron als Tracer,
- Testosteron-Antikörper aus Kaninchenserum,
- Phosphatpuffer,
- Aktivkohle-Dextranlösung.

Versuchsablauf:

- Nach der Extraktion aus dem Serum und dem Eindampfen erfolgte die Auflösung der Steroidkristalle in 800 µl Tracer und 100 µl Antikörper sowie Inkubation über 1 Stunde bei 4°C.
- Trennung des freien Tracers mit Kohle-Dextran-Gemisch, weitere 20 Min. Inkubation bei 4°C.

- Zentrifugieren, Entnahme von 800 µl vom Überstand, versetzen mit 5 ml Unisolve (Fa. Zinsser, Frankfurt/M.) in Szintillationsfläschchen.
- Messung der Aktivität im Beta-Counter nach 11 Std..

Eine ausführliche Darstellung des Assays findet sich bei Schmidt (1984).

### 3.6.10 Dehydroepiandrosteron

Die Konzentrationen dieses Hormons bestimmten wir ebenfalls mit einem RIA-Test-Set, Nr. DS - 2100, Fa. Wien Laboratories, USA. Die Methode entwickelten Skelley et al., (1973).

Zum Testset gehören:
- DHEA-Standardreihe,
- $^{3}$H-DHEA-Tracer,
- DHEA-Antikörper,
- Phosphatpuffer,
- Kohle-Dextran-Suspension.

Der Assay-Ansatz wurde nach der von Rudolph (1981) modifizierten Methode durchgeführt, die von uns eingesetzte Serummenge je Probe jedoch auf 600 µl erhöht, um bei der Auswertung in einen brauchbaren Bereich der Standardkurve zu kommen. Geändert wurde deshalb auch das Extraktionsverfahren.
Eine genaue Beschreibung des Versuchsablaufs ist den Arbeiten von Rudolph (1981) und Schmidt (1984) zu entnehmen.

### 3.6.11 Cortisol

Die Messung der Cortisolkonzentrationen im Serum wurde mit Hilfe eines Radioimmunoassays der Fa. Serono, Freiburg/Br.,

Code Nr. 10349, durchgeführt. Dazu gehören folgende Reagenzien:

- 8 Cortisol-Standards (0 - 1000 ng/ml)
- $^{125}$J-markiertes Cortisol-3-CMO Thyrosin als Tracer
- Cortisol-3-BSA-Antiserum
- Carrier-Serum (Rinder-Gammaglobulin)
- 20 %ige Polyethylenglykol-Lösung

Versuchsdurchführung:

- Zu je 50 µl Probeserum bzw. Standards werden je 0,1 ml Tracer und Antikörper gegeben und das Gemisch eine Stunde lang bei Raumtemperatur inkubiert.
- Präzipitierung des AK-gebundenen Cortisols mit 1 ml PEG (4°C) und Zentrifugieren über 15 Minuten.
- Absaugen der flüssigen Phase, Messung im Counter.

Eine mögliche Kreuzreaktion des RIA mit Corticosteron konnte durch die zusätzliche Erstellung einer Standardreihe von 6 - 1000 ng/ml mit Corticosteron ausgeschlossen werden. Die Ermittlung der Cortisol-Konzentrationen der Proben erfolgte anhand der aus den Cortisol-Standards erstellten Kurve.

## 3.7 Bestimmung sonstiger Parameter

Als weitere Parameter wurden die Serumkonzentrationen von Glukose, Gesamteiweiß, Natrium, Kalium und Kalzium gemessen. Die Bestimmung der Substanzen fand im Hauptlabor der Universitätskinderklinik mit den dort üblichen Routinemethoden statt:

- die Elektrolyte mit dem Flammenphotometer
- Eiweiß nach der Biuret-Methode
- Glukose nach der Hexokinase-Methode.

# 4. ERGEBNISSE

## 4.1 Zur Darstellungsform und -weise

Die Kontrolltiere der Versuche A und B sind bei der Auswertung in einer gemeinsamen Kontrollgruppe K zusammengefaßt. Darstellung und Beschreibung des Verlaufs der einzelnen Parameter erfolgte für die Gruppen K, A und B getrennt. Weiterhin werden die Meßergebnisse in ihrem relativen Verhalten zueinander betrachtet, wobei die Werte der behandelten Tiere von A und B auf diejenigen der Kontrollgruppe K bezogen sind, was die Quotienten A/K bzw. B/K ausdrücken.

Zusätzlich zu den Absolutwerten sind bei den Parametern Länge, Gewicht und Tibialänge, die Wachstumsgeschwindigkeit in Zuwachsraten pro 5 Tagen erfaßt und dargestellt.

## 4.2 Längenwachstum und Wachstumsgeschwindigkeit

Ausgehend von einer Länge von 221 mm am 30. Tag zeigen die Tiere der Kontrollgruppe eine Längenzunahme bis auf 409 mm am 90. Tag. Der Zuwachs verläuft nicht gleichmäßig, sondern in Schüben mit unterschiedlich großen Zuwachsraten. Die Verlaufskurve zeigt zwei Maxima, sowohl zwischen dem 35. und 45. Tag mit etwas mehr als 28 mm/5 d, als auch zwischen dem 60. und 65. Tag mit 18 mm. Dazwischen liegt ein Tiefpunkt: vom 55. Tag bis 60. Tag beträgt der Zuwachs lediglich 9 mm. Nach dem 65. Tag flacht die Verlaufskurve ab, die Zuwachsraten sinken bis zum 90. Tag kontinuierlich auf etwa 4 mm/5 d.

Die Tiere der Gruppe A zeigen einen anderen Entwicklungsverlauf. Obwohl sie exakt mit derselben Länge von 221 mm am 30. Tag beginnen, liegen sie während des gesamten Beobachtungszeitraums über der Verlaufskurve der Kon-

trollgruppe und erreichen eine Endlänge von 430 mm, sind also um 21 mm länger. Die Zuwachsraten liegen bis zum 60. Tag höher als bei K, wobei der deutlichste Zuwachs mit 33,5 mm zwischen dem 40. und 45. Tag festzustellen ist. Eine auffällige Steigerung zeigt sich auch zwischen dem 75. und 80. Tag mit 15 mm.

Gruppe B beginnt am 40. Tag mit 265 mm gegenüber 276 mm der Kontrollgruppe. Trotz dieses Rückstandes wird K bis zum 65. Tag überholt, und B erreicht am 90. Tag eine Länge von 417,5 mm. Die Wachstumsgeschwindigkeit ist während der ersten 5 Tage des Behandlungsintervalls, also zwischen dem 40. und 45. Tag, gegenüber den Tieren von K stark vermindert und beträgt nur 17,0 mm zu vergleichsweise 28,3 mm. Danach jedoch erfolgt ein steiler Anstieg der Wachstumsrate auf 34,6 mm zwischen dem 45. und 50. Tag. Auffällig ist ein zweites Maximum zwischen dem 60. und dem 65. Tag mit 26,3 mm Zuwachs. Der weitere Verlauf der Wachstumsgeschwindigkeit entspricht danach in etwa demjenigen der Kontrollgruppentiere.

Zusammenfassend läßt sich beim Vergleich von A und B mit K folgendes feststellen:

- Die behandelten Tiere erreichen bei gleicher bzw. geringfügig kürzerer Ausgangslänge gegenüber K eine größere Endlänge am 90. Tag.
- Die Tiere von A zeigen während des Behandlungsintervalls keine Hemmung der Wachstumsgeschwindigkeit; bei B ist das Längenwachstum in den ersten 5 Tagen der Behandlung deutlich verringert, wird aber bereits während der zweiten Hälfte des Applikationsintervalls durch eine eindrucksvolle Steigerung der Wachstumsrate auf das Doppelte kompensiert.

## 4.3 Körpergewicht und Wachstumsgeschwindigkeit

Die Tiere der Kontrollgruppe zeigen eine Gewichtszunahme von 62 g am 30. Tag, auf 284 g am 90. Tag. die höchste Zuwachsrate liegt mit 29,8 g/5 d zwischen dem 35. und dem 40. Tag, danach bleibt die Wachstumsgeschwindigkeit bis zum 55. Tag mit ca. 25 g/5 d ziemlich konstant, um in der Folgezeit gleichmäßig geringer zu werden. Lediglich zwischen dem 70. und 75. Tag ist nochmals ein geringfügiger Anstieg auf 15,5 g zu verzeichnen.

Die Tiere der Gruppe A beginnen mit 60,7 g, haben am 45. Tag die Kontrolltiere bereits überholt und zeigen am 90. Tag ein Gewicht von 335 g. Die Wachstumsgeschwindigkeitskurve durchläuft zwei Maxima, zwischen dem 40. und 50. Tag mit ca. 30 g/5 d sowie dem 70. und 75. Tag mit 28,5 g.

Gruppe B ist am 40. Tag mit 105 g/Tier durchschnittlich etwas leichter als die Tiere von K, sie zeigt eine verringerte Gewichtszunahme zwischen dem 40. und 45. Tag von 19,3 g mit darauffolgendem Anstieg auf 25,8 g sowie einem Maximum von 33,5 g zwischen dem 60. und 65. Tag, bzw. 32,2 g zwischen Tag Nr. 65 und 70.

Vergleicht man die Kontrollgruppe mit A und B, so fällt folgendes auf:

- K und A zeigen tendenziell einen ähnlichen Verlauf, ohne daß während des Therapiezeitraumes ein Effekt der SRIF-Behandlung erkennbar wäre.
- Bei B scheint während der ersten fünf Tage des Behandlungsintervalls die Gewichtsentwicklung leicht supprimiert zu sein. Besonders auffällig ist bei dieser Gruppe eine deutliche Erhöhung der Zuwachsrate zwischen dem 60. und 70. Tag.
- Am 90. Tag liegen die Tiere von A mit dem Körpergewicht um 18 % bzw. bei B um 8 % über demjenigen von K.

## 4.4 Tibiawachstum

Bei einer Ausgangslänge von 22,5 mm am 30. Tag wachsen die Tibiae der Kontrolltiere auf 36,7 mm am 90. Tag. Die höchste Zuwachsrate liegt zwischen dem 50. und 55. Tag mit 2,4 mm, unmittelbar gefolgt von der niedrigsten mit 0,5 mm zwischen dem 55. und 60. Tag. Diesem Minimum folgt ein nochmaliger Anstieg am 65. Tag auf 1,6 mm.

Bei A zeigt sich kein hemmender Effekt auf die Wachstumsraten, deren größte zwischen dem 35. und 40. Tag liegt mit 2,6 mm. Bei B ist die Rate in der ersten Hälfte der Therapie auf 1,5 mm/5 d verringert, um in der zweiten jedoch auf das beinahe Eineinhalbfache der Kontrollen anzusteigen. Die maximale Zuwachsrate bei B liegt zwischen dem 60. und 65. Tag mit 2,7 mm.

Die Tibialängen am 90. Tag liegen bei A mit 37,9 mm deutlich und bei B mit 37,0 mm knapp über denen der Kontrolltiere.

## 4.5 Wachstumshormon

Bei den Kontrolltieren zeigt sich bis zum 45. Tag keine Veränderung, die Werte liegen alle bei etwa 20 ng/ml. Bis zum 55. Tag hin erfolgt ein steiler Anstieg auf 83 ng/ml, der am 60. Tag auf 50 ng/ml wieder abfällt und sich bis zum 90. Tag mit 42 ng/ml nicht mehr wesentlich ändert.

Gruppe A zeigt während der ersten 5 Behandlungstage eine geringfügige Erhöhung auf 23 ng/ml, der in der zweiten Hälfte der Behandlung ein gewaltiger Anstieg auf 96 ng/ml folgt. Zum 55. Tag hin, an dem lediglich 28 ng/ml gemessen werden, fallen die GH-Werte wieder ab, um sich ab dem 60. Tag auf knapp über 60 ng/ml einzupendeln.

Bei B ist ebenfalls kein Suppressionseffekt feststellbar. Am 45. Tag steigt im Gegenteil die Serumkonzentration

auf 36 ng/ml an, was im Vergleich zu den Kontrolltieren beinahe einer Verdoppelung gleich kommt. Am 50. Tag jedoch werden nur 30 ng/ml, d.h. 66 %, des Kontrollwertes gemessen. Die Maximalwerte von B liegen am 55. und 60. Tag mit etwa 60 ng/ml, um danach auf das Niveau der Kontrolltiere abzufallen.

## 4.6 Somatomedin

Die Serumkonzentrationen der Kontrollgruppe steigen von 0,879 U/ml am 30. Tag auf 1,721 U/ml am 60. Tag gleichmäßig an, um danach bis zum 90. Tag auf 1,52 U/ml leicht abzufallen.

Die Veränderungen bei den behandelten Tieren gegenüber K sind nur minimal. Bei A liegt die SM-Konzentration bis zum 45. Tag geringfügig unter den Werten von K, dann erfolgt ein Anstieg am 50. Tag auf das Maximum am 55. Tag mit 1,76 U/ml. Der Abfall am 60. Tag entspricht etwa den Werten wie während der Behandlung. Bei B zeigt sich ebenfalls im Therapieintervall und 5 Tage danach nur ein leichter Abfall des SM-Spiegels mit dem Tiefstwert am 45. Tag, an dem 1,26 U/ml gemessen werden und einem darauffolgenden Höchstwert am 60. Tag mit 1,86 U/ml. Am 90. Tag liegen K und B exakt gleich bei 1,58 U/ml.

Zu beachten ist sowohl bei A als auch bei B, daß jeweils erst 5 Tage nach Beendigung der Behandlung ein Anstieg über das Niveau der Kontrollgruppe erfolgt, der jedoch wohl nur grenzwertig ist.

## 4.7 Sulfatinkorporation

Die Kontrolltiere zeigen bis zum 40. Tag eine gleichbleibend hohe Rate von ca. 6800 counts/min mit einem nach-

folgenden Abfall bis zum 55. Tag auf den Minimalwert von 3300 counts/min. Am 65. Tag kann ein zweiter Anstieg auf 4785 counts/min festgestellt werden, am 90. Tag zählten wir 3050 counts/min.

Die Tiere der behandelten Gruppen unterschieden sich hiervon in nur geringem Ausmaß. Gruppe A erreicht während des Behandlungszeitraumes am 35. Tag ca. 95 %, am 40. Tag 98 % der Kontrollwerte und liegt am 45. Tag nur minimal höher. Im weiteren Verlauf ergeben sich nur unwesentliche Abweichungen.

Gruppe B liegt am 45. Tag mit 4820 counts/min. um ca. 8 % unter dem Vergleichwert von K, verzeichnet bis zum 55. Tag einen Abstieg auf 3500 counts/min. Alle drei Gruppen weisen am 90. Tag etwa dieselbe Zählrate auf.

## 4.8 Insulin

Ausgehend von einer Konzentration von 26,1 µU/ml am 30. Tag fallen bei K die Werte auf 15,8 µU/ml am 45. Tag, erreichen am 55. Tag mit 46,0 µU/ml ihren Höhepunkt, um zum 90. Tag auf 27,3 µU/ml wieder abzunehmen.

Bei beiden behandelten Gruppen ergibt sich vom zeitlichen Verlauf her gesehen ein tendenziell ähnliches Bild. Gruppe A hat ihren Tiefstwert von 20,1 uU/ml am 35. Tag, zeigt einen Anstieg am 40. Tag auf 38,7 µU/ml, was mehr als doppelt so hoch liegt wie bei K, besitzt ihr Maximum am 55. Tag mit 71,1 µU/ml und erreicht einen Endwert von 36,5 µU/ml.

Bei B liegen die Insulinspiegel erstaunlicherweise mit einer Ausnahme am 55. Tag durchgehend deutlich höher als bei K. Der höchste Meßwert liegt am 65. Tag mit 53,2 µU/ml, der zum 90. Tag hin nur sehr wenig auf 49,2 µU/ml absinkt.

Auffällig ist, daß die behandelten Tiere mit ihren Insulinspiegeln bis auf jeweils einen Meßwert durchgehend

und teilweise sehr deutlich über den vergleichbaren Kontrollwerten liegen, desweiteren, daß der Wert am 90. Tag bei A um 33 %, bei B sogar um 80 % höher liegt als bei der Kontrollgruppe.

## 4.9 Glucose

Der Glucosespiegel der Kontrolltiere bewegt sich zwischen 168 mg/dl am 30. und 186 mg/dl am 90. Tag. Die niedrigste Konzentration mit 148 mg/dl findet man am 40. Tag, die höchste am 60. Tag mit 190 mg/dl. Bei Gruppe A liegt der niedrigste Wert am 35. Tag mit 157 mg/dl, gefolgt von zwei Peaks am 45. Tag mit 194 mg/dl und am 55. Tag mit 216 mg/dl. Bei B fällt der Blutzuckerspiegel während der Behandlung auf den absoluten Tiefstwert von 114 mg/dl am 45. Tag, was ca. 72 % des Kontrollwertes entspricht. Der weitere Verlauf deckt sich weitgehend mit den Konzentrationen der Kontrollgruppe.

## 4.10 Thyroxin

Die $T_4$-Konzentration bleibt bei den Kontrolltieren bis zum 40. Tag konstant bei 57 ng/ml, verzeichnet danach am 45. Tag einen steilen Anstieg auf 76 ng/ml, sinkt zum 60. Tag hin auf 52 ng/ml ab und steigt leicht auf 58 ng/ml am 90. Tag an.

Gruppe A bleibt in den Meßwerten mit einer Ausnahme am 60. Tag während der gesamten Versuchsdauer unter den Werten der Kontrolltiere zurück. Die stärksten Abweichungen von den Kontrollwerten sind mit 76 % am 45. Tag und 77 % am 55. Tag festzustellen.

Bei B fällt ein starker Konzentrationsabfall zu Beginn der Behandlung am 45. Tag mit 47 ng/ml, entsprechend 61 %

von K, auf, wonach ein Ansteigen der Werte auf ca. 64 ng/ml am 50., 55. und 60. Tag beobachtet wird. Dieser Wert geht auf 49 % am 65. Tag zurück und erreicht am 90. Tag die Höhe von 63 ng/ml.

## 4.11 Prolactin

Die Kurve der Serumkonzentrationen von Prolactin verläuft für die unbehandelten Tiere, ausgehend von 4 ng/ml am 30. Tag, gleichmäßig ansteigend bis zum 50. Tag mit 22 ng/ml. Danach wird der Anstieg flacher und erreicht am 65. Tag seinen Gipfel mit 25 ng/ml. Am 90. Tag ist der Endwert mit 18,5 ng/ml erreicht.

Bei A liegt mit 6 ng/ml am 35. Tag sowie 22 ng/ml am 50. Tag dieselbe Konzentration vor wie bei K. Dazwischen liegen ein geringer Anstieg am 40. Tag auf 11 ng/ml mit darauffolgendem Rückgang auf 7,5 ng/ml am 45. Tag, was ca. 53 % des zugehörigen Kontrollwertes entspricht. Die Kurve erreicht am 60. Tag mit 33 ng/ml bzw. 34 ng/ml am 90. Tag ihr Maximum. Die Konzentration am 90. Tag liegt bei A um 84 % höher als bei K.

Die Tiere von B haben ihre kleinste Prolactinkonzentration am 45. Tag mit 8,5 ng/ml, entsprechend 53 % des Kontrollwerts. In der Folgezeigt wird ein gleichmäßiger Anstieg bis zum 65. Tag mit 33,5 ng/ml und schließlich ein Endwert von 27,5 ng/ml beobachtet, der um ca. 49 % höher liegt als der Vergleichswert von K.

## 4.12 FSH

Die FSH-Spiegel der Kontrolltiere liegen am 30. Tag bei 308 ng/ml, am 35. Tag folgt eine starke Erhöhung auf 472 ng/ml. Der höchste Wert, gemessen am 40. Tag mit 481 ng/ml,

verringert sich gleichmäßig bis zum 65. Tag auf 251 ng/ml, am 90. Tag liegen 263 ng/ml vor. Der Verlauf von A zeigt eine ähnliche Charakteristik, wobei das Maximum mit 500 ng/ml am 40. Tag liegt. A und K haben am 55. Tag den selben Spiegel mit etwa 296 ng/ml, der sich bei A am 60. Tag nochmals leicht auf 328 ng/ml erhöht.

Bei B ergibt die Bestimmung mit 317 ng/ml am 45. Tag sowie 305 ng/ml am 50. Tag einen relativ starken Konzentrationsrückgang im Vergleich zu K. Nach Beendigung der Behandlung läßt sich eine bis zum 90. Tag anhaltende Hebung der FSH-Spiegel über das Niveau von K feststellen.

Bei der Bestimmung am 90. Tag liegen jedoch alle drei Gruppen wieder dicht beisammen.

## 4.13 LH

Die unbehandelten Tiere weisen vom 30. - 40. Tag eine konstante Konzentration von ca. 18 ng/ml auf, gefolgt von einem steilen Anstieg am 45. Tag auf 46,8 ng/ml mit dem Maximum am 50. Tag bei 51,6 ng/ml.

Bei Gruppe A beträgt der LH-Spiegel am 35. Tag 10 ng/ml und ist damit um 45 % niedriger als der entsprechende Kontrollwert. Danach erfolgt am 40. Tag ein deutlicher Anstieg auf 25 ng/ml bzw. 56 % über K. Die Kurve steigt weiter bis zu ihrem Gipfel am 55. Tag, also 5 Tage später als bei der Kontrollgruppe, an dem 43,5 ng/ml gemessen werden. Dieselbe Höhe wird auch am 90. Tag festgestellt. Dazwischen liegt am 60. Tag ein Rückgang auf 26 ng/ml.

Die Tiere der Gruppe B bleiben während der Behandlungsperiode deutlich hinter K zurück. So werden am 45. Tag 21 ng/ml und am 50. Tag sogar nur 12 ng/ml gemessen, was, bezogen auf die Kontrollwerte, einem Rückgang auf 45 % bzw. 23 % entspricht. Am 55. Tag, also 5 Tage nach Absetzen der Behandlung, zeigt sich ein Anstieg auf 19 ng/ml, womit der

Wert jedoch immer noch um 15 % unter K liegt. Lediglich am 65. und 90. Tag werden mit 19 bzw. 38,75 ng/ml geringfügig höhere LH-Konzentrationen gemessen als bei der Kontrollgruppe.

## 4.14 Testosteron

Vom Ausgangswert am 30. Tag mit 55 ng/dl zeigt sich bei der Kontrollgruppe bis zum 40. Tag mit 72 ng/dl ein flacher, danach bis zum 55. Tag ein steiler Anstieg auf 262 ng/dl. Später fallen die Konzentrationen wieder ab bis zum 65. Tag mit 148 ng/dl, was auch etwa der Höhe des 90-Tage-Spiegels gleichkommt.

Bei den Tieren der Gruppe A läßt sich bis zum 40. Tag kein Anstieg, sondern sogar ein leichter Rückgang auf 47 ng/dl feststellen, der danach jedoch durch enorme Steigerungsraten bis hin zum Spitzenwert von 351 ng/dl am 55. Tag kompensiert wird. Diesem Peak folgt am 60. Tag eine deutliche Senkung auf 124 ng/dl nach, am 90. Tag werden 183 ng/dl gemessen.

Gruppe B verhält sich deutlich anders. Mit 183 ng/dl am 45. Tag übersteigt dieser Meßwert denjenigen von K um 18 %, um danach jedoch am 50. und 55. Tag auf jeweils 82 ng/dl abzufallen. Die Testosteron-Spiegel durchlaufen dann am 65. Tag ein zweites Maximum mit 181 ng/dl und bewegen sich am 90. Tag bei 138 ng/dl.

Auffällig bei beiden behandelten Gruppen ist, daß jeweils 5 Tage nach Beendigung der Behandlungsperiode im Vergleich zur Kontrollgruppe die relativ größten Konzentrationssteigerungen zu finden sind.

## 4.15 Hodengewicht

Die Hoden der Kontrollgruppentiere wiegen am 30. Tag 0,41 g und nehmen bis zum 90. Tag auf 3,22 g zu. Die größten Gewichtszuwachsraten werden zwischen dem 35. und 50. Tag festgestellt, die größte liegt dabei zwischen dem 40. und 45. Tag mit 0,60 g.

Die Hodengewichte von Gruppe A steigen bis zum 40. Tag um jeweils etwa 0,34 g/5d, haben mit 0,62 g zwischen dem 40. und 45. Tag ihren größten Zuwachs, fallen mit der Zuwachsrate in den folgenden 5 Tagen auf 0,14 g ab und verzeichnen einen zweiten Wachstumsschub mit 0,33 g zwischen dem 50. und 55. Tag. Mit einem Gewicht von 3,06 g am 90. Tag liegen die Hoden von A durchschnittlich um 5 % niedriger als bei der Kontrolle.

Das Hodenwachstum bei B ist während der ersten 5 Behandlungstage im Vergleich zur Kontrollgruppe mit einem Zuwachs von 0,31 g um die Hälfte geringer. Die größte Zuwachsrate liegt hier zwischen dem 45. und 50. Tag mit 0,39 g, weiterhin läßt sich noch bis zum 60. Tag eine relativ hohe Hodengewichtszunahme feststellen. Es scheint so, als ob bei B die Hoden zwar nicht so schnell wachsen, dafür aber über einen längeren Zeitraum deutliche Zuwachsraten zeigen. Am 90. Tag liegen sie mit einem Gewicht von 3,39 g um 5 % höher als bei der Kontrollgruppe.

## 4.16 DHEA

Der DHEA-Spiegel der Kontrolltiere steigt von 34 ng/dl am 30. Tag nur leicht auf 66 ng/dl am 40. Tag, erreicht am 45. Tag durch einen starken Anstieg auf 153 ng/dl seinen Höchstwert und fällt danach am 50. Tag auf 44 ng/dl steil ab. Am 90. Tag liegt die DHEA-Konzentration bei 22 ng/dl.

Die Kurve von A ergibt einen minimalen Anstieg zum

40. Tag auf 41 ng/dl, durchläuft ihr Maximum am 45. Tag mit 62 ng/dl und erreicht damit nur 40 % des Kontrollwertes. In der Zeit danach wird bis zum 90. Tag mit 14 ng/dl ein gleichmäßiger Rückgang verzeichnet.

Bei B ist das Bild noch deutlicher ausgeprägt. Der höchste Meßwert liegt am 45. Tag bei 35 ng/dl bwz. nur 23 % des Kontrollwerts. Danach bewegen sich die Serumkonzentrationen bis zum 65. Tag zwischen 22 und 26 ng/dl, um am 90. Tag auf 12 ng/dl abzusinken. Die Spiegel am 90. Tag liegen bei beiden behandelten Gruppen deutlich niedriger als bei der Kontrolle. A erreicht 63 %, B sogar nur 55 % von K.

## 4.17 Cortisol

Der Cortisolspiegel von K zeigt nur geringgradige Veränderungen. Von 33 ng/ml am 30. Tag fallen die Konzentrationen gleichmäßig ab bis auf einen Tiefstwert von 24 ng/ml am 55. Tag. Am 65. Tag wird mit 35 ng/ml der höchste Wert gemessen, am 90. Tag sind es schließlich 23 ng/ml.

Mit einer Ausnahme am 45. Tag, an dem mit 23 ng/ml das Minimum festgestellt wird, liegen alle anderen Cortisolspiegel bei Gruppe A deutlich höher als bei K. Die Kurve durchläuft zwei Peaks, den ersten am 40. Tag mit 40 ng/ml, den zweiten am 55. Tag mit 47 ng/dl. Der Cortisolspiegel am 90. Tag liegt mit 51,5 ng/ml mehr als doppelt so hoch wie bei K.

Einen ähnlichen Verlauf zeigt auch Gruppe B. Hier erfolgt bereits in den ersten 5 Behandlungstagen ein steiler Anstieg am 45. Tag auf 43 ng/ml. Die Serumspiegel bewegen sich bis zum 60. Tag etwa in dieser Höhe, am 65. Tag ist das Maximum mit 46 ng/ml erreicht. Im Vergleich zur Kontrolle liegt der Wert am 90. Tag mit 36 ng/ml um 57 % höher.

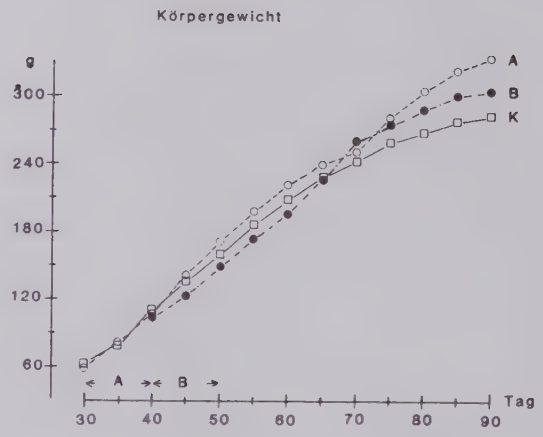
## 4.18 Gesamteiweiß

Die Höhe der Gesamteiweißkonzentration bewegt sich bei K zwischen 4,82 g/dl am 30. und 5,92 g/dl am 90. Tag. Nach einem gleichmäßigen Anstieg wird am 60. Tag mit 6,22 g/dl der Gipfelwert gemessen.

Die Kurven verlaufen bei den beiden behandelten Gruppen tendenziell gleich, jedoch liegen sämtliche Meßwerte unter denen der Kontrolle.

## 4.19 Elektrolyte

Die Konzentrationen von Natrium, Kalium und Kalzium zeigen sowohl für die Kontrollgruppe als auch für die Tiere der behandelten Gruppen keine auffälligen Unterschiede. Die gemessenen Werte sind dem Anhang zu entnehmen.



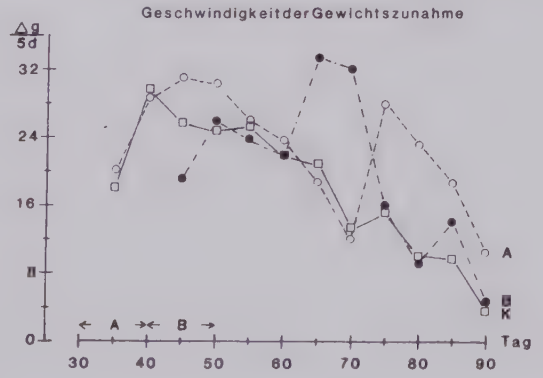
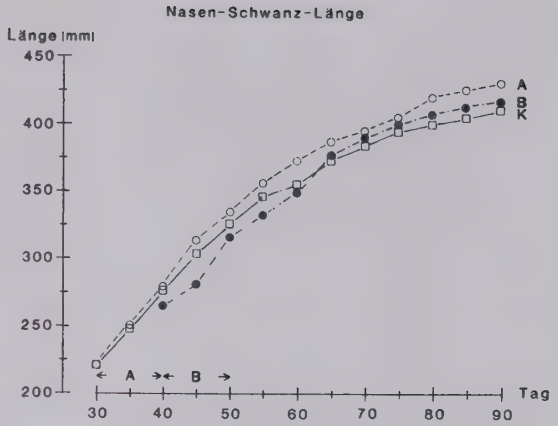




Abb.2: Körpergewicht und Geschwindigkeit der Gewichtszunahme



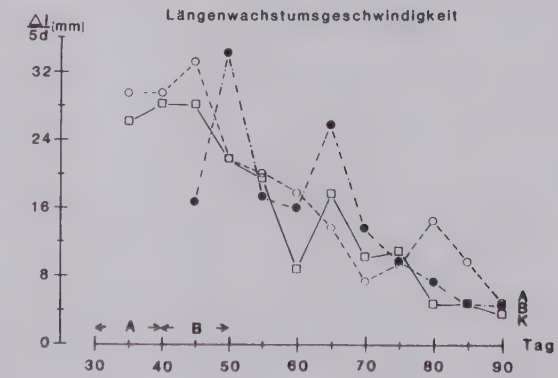




Abb.1: Längenwachstum und Wachstumsgeschwindigkeit

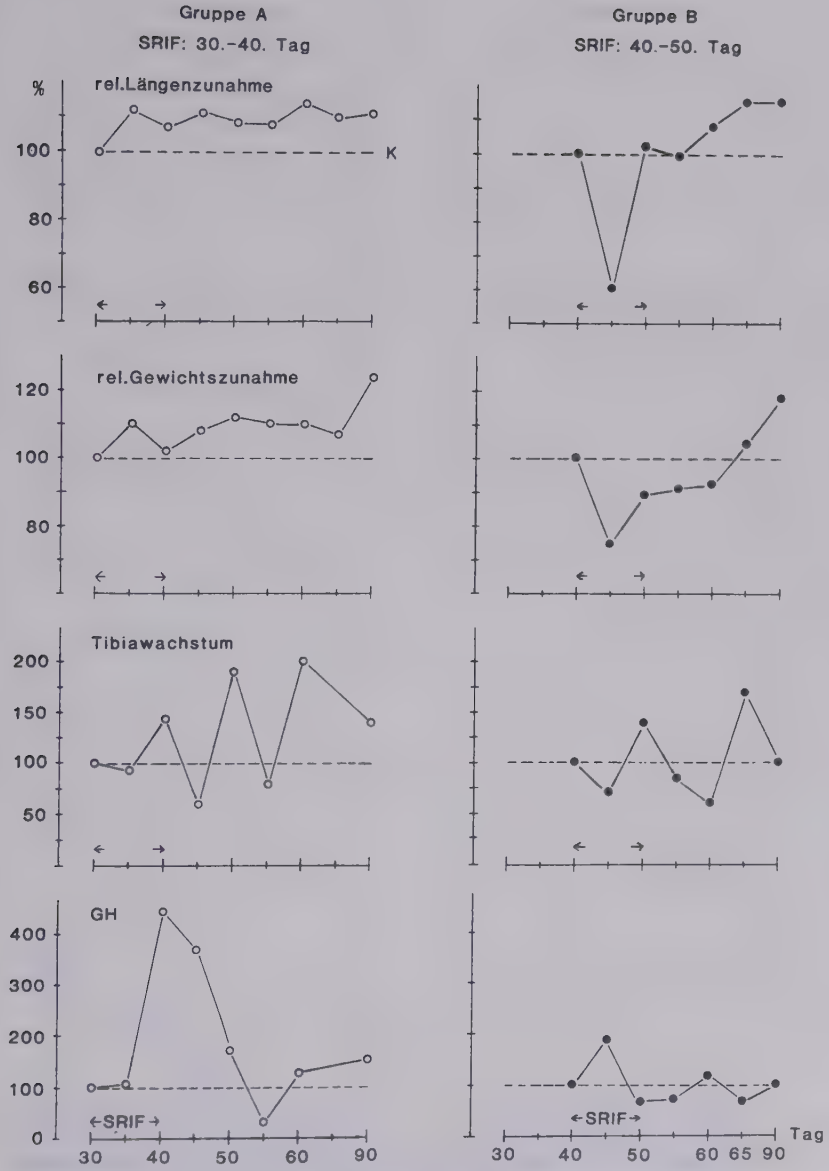



Abb.3: Relative Gewichtszunahme, relative Längenzunahme, Tibiawachstum und Wachstumshormon (GH) in Abhängigkeit vom Alter

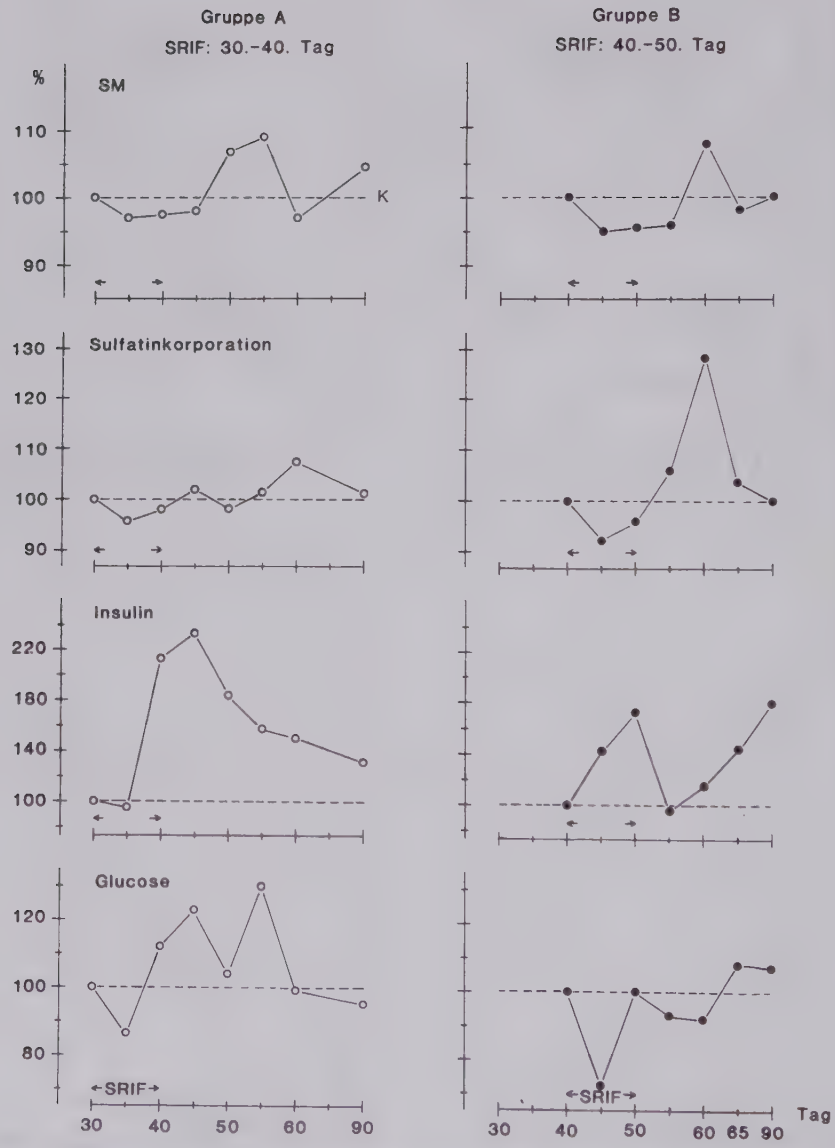



Abb.4: Somatomedin (SM), Sulfatinkorporation, Insulin und Glucose in Abhängigkeit vom Alter

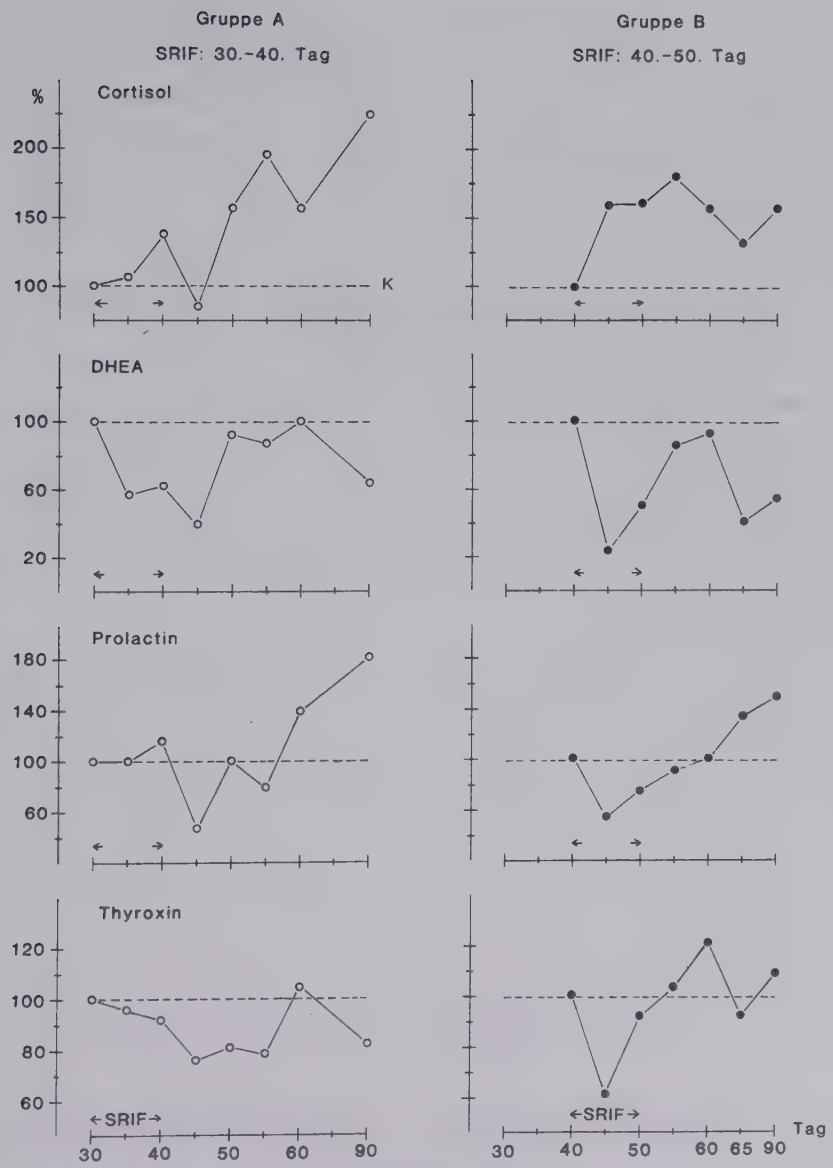



Abb.5: Cortisol, DHEA, Prolactin und Thyroxin in Abhängigkeit vom Alter

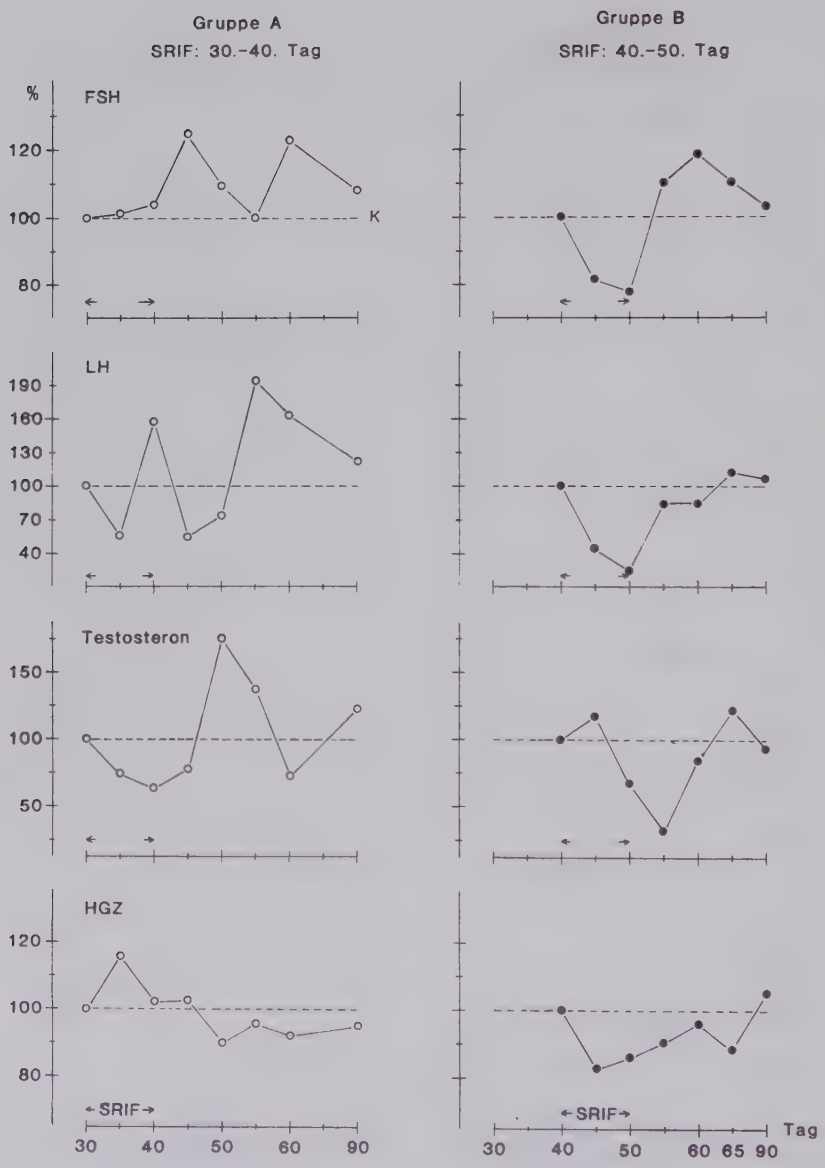



Abb.6: FSH, LH, Testosteron und Hodengewichtszunahme (HGZ) in Abhängigkeit vom Alter

Tabelle I: Werte der Tiere von Gruppe A
(Behandlungszeitraum 30. - 40. Tag)

Die Daten bezüglich Länge, Gewicht und Tibiae sind in Absolutwerten angegeben. Alle übrigen Parameter werden prozentual bezogen auf den ensprechenden Kontrollwert (K = 100 %) ausgedrückt.

| Parameter | | Tag Nr. 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 90 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Längenzunahme/5d | (mm) | 29,5 | 29,4 | 33,5 | 22,1 | 20,2 | 18,0 | 5,0 |
| Gewichtszunahme/5d | (g) | 20,4 | 28,8 | 31,2 | 30,4 | 26,4 | 23,7 | 11,0 |
| Tibiazuwachs/5d | (mm) | 1,9 | 2,6 | 1,3 | 2,5 | 1,9 | 1,0 | 0,5 |
| Wachstumshormon | (%) | 107,9 | 446,9 | 371,6 | 174,2 | 34,0 | 124,4 | 153,1 |
| Somatomedin | (%) | 97,1 | 97,6 | 97,9 | 106,8 | 109,2 | 97,2 | 104,4 |
| Sulfatinkorporation | (%) | 95,5 | 98,1 | 102,1 | 98,2 | 101,5 | 106,9 | 101,0 |
| Insulin | (%) | 94,8 | 211,5 | 232,9 | 185,7 | 155,4 | 148,7 | 133,7 |
| Glucose | (%) | 86,7 | 112,2 | 122,8 | 103,9 | 130,1 | 95,5 | 95,1 |
| Cortisol | (%) | 106,5 | 137,9 | 85,8 | 156,4 | 195,8 | 155,9 | 223,9 |
| DHEA | (%) | 57,1 | 62,1 | 40,5 | 93,2 | 86,7 | 100,0 | 63,6 |
| Prolactin | (%) | 100,0 | 115,8 | 46,9 | 100,0 | 78,3 | 137,5 | 183,8 |
| Thyroxin | (%) | 96,5 | 92,2 | 75,8 | 81,2 | 77,4 | 105,8 | 82,8 |
| FSH | (%) | 101,0 | 104,0 | 124,6 | 109,4 | 100,0 | 123,3 | 108,0 |
| LH | (%) | 55,0 | 156,3 | 55,8 | 73,6 | 194,2 | 162,5 | 120,9 |
| Testosteron | (%) | 73,6 | 63,1 | 77,2 | 174,3 | 134,0 | 72,5 | 122,0 |
| Hodengewicht | (%) | 115,6 | 101,9 | 102,4 | 89,8 | 95,6 | 92,7 | 95,0 |
| Gesamteiweiß | (%) | 89,5 | 95,1 | 82,9 | 94,5 | 98,2 | 84,2 | 93,9 |

Tabelle II: Werte der Tiere von Gruppe B
(Behandlungszeitraum 40. - 50. Tag)

Die Meßwerte sind in der selben Weise dargestellt wie in Tabelle I.
Die durch Umrahmung ☐ besonders gekennzeichneten Werte unterscheiden sich signifikant (t-Test, $p < 0,05$) von den entsprechenden Kontrollwerten.

| Parameter | | Tag Nr. 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 90 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Längenzunahme /5d | (mm) | ☐17,0 | ☐34,6 | 17,6 | 16,1 | 26,3 | 5,0 |
| Gewichtszunahme/5d | (g) | ☐19,3 | 25,8 | 24,2 | 22,1 | 33,5 | 5,0 |
| Tibiazuwachs /5d | (mm) | 1,5 | 1,8 | 2,0 | 0,3 | 2,7 | 0,5 |
| Wachstumshormon | (%) | 187,9 | 66,2 | 71,2 | 120,8 | 65,7 | 101,7 |
| Somatomedin | (%) | 95,0 | 95,4 | 95,8 | 108,0 | 97,8 | 100,2 |
| Sulfatinkorporation | (%) | 92,3 | 96,0 | 106,1 | 128,6 | 103,9 | 100,3 |
| Insulin | (%) | 144,3 | 169,7 | 92,6 | 116,6 | 147,0 | 180,2 |
| Glucose | (%) | 72,2 | 99,3 | 93,4 | 92,1 | 108,5 | 107,0 |
| Cortisol | (%) | 160,4 | 160,5 | 179,2 | 155,9 | 131,4 | 156,5 |
| DHEA | (%) | 22,9 | 50,0 | 86,7 | 92,9 | 44,0 | 54,6 |
| Prolactin | (%) | 53,1 | 61,4 | 89,1 | 100,0 | 134,0 | 148,6 |
| Thyroxin | (%) | 61,4 | 91,3 | 103,2 | 121,2 | 92,5 | 108,6 |
| FSH | (%) | 81,3 | 77,2 | 109,8 | 118,4 | 109,6 | 102,7 |
| LH | (%) | 44,9 | 23,3 | 84,8 | 84,4 | 111,8 | 106,5 |
| Testosteron | (%) | 117,7 | 68,0 | 31,3 | 85,4 | 122,3 | 92,0 |
| Hodengewicht | (%) | 82,6 | 85,9 | 91,6 | 95,9 | 88,4 | 105,3 |
| Gesamteiweiß | (%) | 87,5 | 91,1 | 92,7 | 85,2 | 97,3 | 97,3 |

Tabelle III: Werte der Gruppe A
(Behandlungszeitraum 30. - 40. Tag)

Bezogen auf den entsprechenden Wert der Kontrollgruppe (K = 100 %).
Abweichungen um mehr als ± 20 % von K sind durch ein + bzw. - kenntlich gemacht.
Bei den Längen- bzw. Gewichtszunahmen /5d ergaben sich zu K lt. t-Test ($p < 0,05$) keine signifikanten Unterschiede.

| Tag Nr. | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 90 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Parameter | | | | | | | | |
| Längenzunahme/5d | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø |
| Gewichtszunahme/5d | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø |
| Tibiazuwachs/5d | Ø | + | - | + | - | + | | + |
| Wachstumshormon | Ø | + | + | + | - | + | | + |
| Somatomedin | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | | Ø |
| Sulfatinkorporation | Ø | Ø | Ø | - | Ø | Ø | | Ø |
| Insulin | Ø | + | + | + | + | + | | + |
| Glucose | Ø | Ø | + | Ø | + | Ø | | Ø |
| Cortisol | Ø | + | Ø | + | + | + | | + |
| DHEA | - | - | - | Ø | Ø | Ø | | - |
| Prolactin | Ø | Ø | - | Ø | - | + | | + |
| Thyroxin | Ø | Ø | - | Ø | - | Ø | | Ø |
| FSH | Ø | Ø | + | Ø | Ø | + | | Ø |
| LH | - | + | - | - | + | + | | + |
| Testosteron | - | - | - | + | + | - | | + |
| Hodengewicht | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | | Ø |
| Gesamteiweiß | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | | Ø |

Tabelle IV: Werte der Gruppe B
(Behandlungszeitraum 40. - 50. Tag)

Bezogen auf den entsprechenden Wert der Kontrollgruppe (K = 100 %).
Darstellung wie in Tab. III.
Signifikante Abweichungen oberhalb (+) bzw. unterhalb (-) der entsprechenden Kontrollwerte bei Längen- bzw. Gewichtszunahmen /5 d sind durch Umrahmung ☐ besonders gekennzeichnet.

| Tag Nr. | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 90 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Parameter | | | | | | |
| Längenwachstum/5d | [-] | [+] | Ø | Ø | Ø | Ø |
| Gewichtszunahme/5d | [-] | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø |
| Tibiazuwachs/5d | - | + | Ø | - | + | Ø |
| Wachstumshormon | + | - | - | Ø | - | Ø |
| Somatomedin | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø |
| Sulfatinkorporation | - | Ø | Ø | + | Ø | Ø |
| Insulin | + | + | Ø | Ø | + | + |
| Glucose | - | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø |
| Cortisol | + | + | + | + | + | + |
| DHEA | - | - | Ø | Ø | - | - |
| Prolactin | - | - | Ø | Ø | + | + |
| Thyroxin | - | Ø | Ø | + | Ø | Ø |
| FSH | Ø | - | Ø | Ø | Ø | Ø |
| LH | - | - | Ø | Ø | Ø | Ø |
| Testosteron | Ø | - | - | Ø | + | Ø |
| Hodengewicht | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø |
| Gesamteiweiß | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø |

# 5. DISKUSSION

## 5.1 Einführung

Bei den meisten aller tierexperimentellen Studien mit Somatostation an Ratten wurden voll ausgewachsene Tiere verwendet. Zur Problematik der SRIF-Wirkung im heranwachsenden Tier, und hier besonders im Zeitraum vor und während der Pubertät, liegen bislang nur wenige Informationen vor. Gerade in diesem Entwicklungsabschnitt jedoch zeigen die Hormonspiegel die stärksten Veränderungen. Das beschränkt sich keineswegs nur auf die Sexualhormone, sondern betrifft mehr oder weniger alle hypophysär gesteuerten endokrinen Regelkreise.

Änderungen im Verlauf der Serumkonzentrationen eines Hormons allein erlauben keine Rückschlüsse auf den Ablauf des tatsächlichen Geschehens. Erst die Betrachtung mehrerer Hormone mit tendenziell ähnlichen Veränderungen läßt eine sinnvolle Interpretation zu. Das vorliegende Experiment wurde daher in der Konzeption so gestaltet, daß möglichst umfassend die Serumspiegel von wachstumsrelevanten hormonellen Parametern gemessen werden konnten.

Als Diskussionsgrundlage dienen die gewonnenen auxologischen und hormonellen Daten sowie bereits bekannte Informationen, soweit sie als gesichert gelten. Eine statistische Verifizierung der Meßwerte ist, wegen der zu geringen Anzahl der Tiere an den jeweiligen Versuchstagen, leider nur in Annäherungswerten möglich. Ein dementsprechender Versuchsaufbau hätte arbeitstechnisch nicht bewältigt werden können. Statistischen Ansprüchen kann diese Arbeit als Pilotstudie deshalb nicht genügen. Die vorliegenden Daten sollten daher nicht einzeln, sondern in ihren Zusammenhängen betrachtet werden, was unter dem Aspekt des funktionellen Zusammenwirkens mehrerer Hormone den tatsächlichen Gegebenheiten auch eher entsprechen dürfte.

Weiterhin muß bei der Interpretation der Ergebnisse in Rechnung gestellt werden, daß die SRIF-Wirkung auch von verschiedenen anderen Faktoren wie HWZ, Dosis, Applikations-

dauer und -modus abhängig ist. Zusätzlich sind etwaige Langzeiteffekte von Somatostatin bisher weitgehend unbekannt. Diese Problematik wird deshalb in einem gesonderten Kapitel abgehandelt.

## 5.2 Zeitraum der Pubertät

Dieses Experiment soll unter anderem zur Klärung der Frage beitragen, ob eine Behandlung mit Somatostatin bei der Ratte vor bzw. während der Pubertät unterschiedliche Auswirkungen auf das Wachstum zeigt. Unter dieser Fragestellung muß deshalb zunächst möglichst exakt der Zeitpunkt des Pubertätsbeginns festgelegt werden. In zahlreichen Studien (Bloch et al., 1974, Döhler und Wuttke, 1974, Gupta et al., 1975, Smith et al., 1977, Hildebrand, 1981) gehen die Autoren davon aus, daß der Anfang der Pubertät in der Nähe des 40. Tages liegt. In Kenntnis dieser Informationen erfolgte daher die Behandlung der Tiere mit Somatostatin zwischen dem 30. - 40. bzw. 40. - 50. Tag.

Der Pubertätsbeginn ist neben den individuellen Gegebenheiten bei jeder Ratte auch vom Rattenstamm abhängig. Wir versuchten daher, mittels geeigneter auxologischer und humoraler Meßgrößen, den Beginn und das Ende des Pubertätszeitraumes der von uns verwendeten Wistar-Ratten genauestmöglich festzusetzen.

Beobachtungen bei den hierzu herangezogenen Kontrolltieren ergaben: Die größten Zuwachsraten bei der Längenzunahme zeigen sich zwischen dem 35. und 45. Tag, fallen bis zum 60. Tag wieder ab und steigen nochmals auffallend zwischen dem 60. und 65. Tag an. Eine ähnliche Charakteristik läßt sich auch beim Tibiawachstum feststellen, bei dem ebenfalls zwischen dem 60. und 65. Tag ein nochmaliger deutlicher Zuwachs zu verzeichnen ist. Interessanterweise liegt im selben Zeitraum zudem eine vergleichsweise deut-

lich gesteigerte Sulfatinkorporationsrate vor.

Die Gewichtszunahme der Testes ist am größten zwischen dem 40. und 45. Tag, bei den Hormonspiegeln von LH und Testosteron erfolgt ein steiler Anstieg ab dem 40. Tag. Der FSH-Spiegel steigt steil zum 35. Tag an und fällt ab dem 40. Tag wieder deutlich ab. Dieser Sachverhalt steht im Einklang mit den Ergebnissen von Negro-Vilar et al., (1973), wonach der Entwicklung der Testes ein FSH-Anstieg vorauszugehen hat.

Aus dem Zusammenhang dieser Informationen ergibt sich, daß die Änderungen der auxologischen und humoralen Parameter zwischen dem 40. und 45. Tag wahrscheinlich in der frühen Pubertät liegen. Das Wachstumsverhalten vom 60. bis zum 65. Tag darf wohl als pubertärer Wachstumsspurt interpretiert werden. Demnach kann in weitgehender Übereinstimmung mit der Literatur der Beginn der Pubertät etwa auf den 40. Tag, das Ende auf den 65. Tag festgelegt werden.

Bei den behandelten Tieren liegt der Behandlungszeitraum in Gruppe A (30. - 40. Tag) somit präpubertär, in Gruppe B (40. - 50. Tag) während der Pubertät.

## 5.3 Die Ergebnisse unter dem Aspekt ihres funktionellen Zusammenwirkens

Somatisches Wachstum ist ein dynamischer Prozeß, der von vielen Komponenten abhängig ist. Voraussetzung dazu ist, neben einer ausreichenden Ernährung, das funktionierende Zusammenspiel verschiedener hormoneller Systeme, die teilweise in direkter wechselseitiger Abhängigkeit stehen. Wesentlich für eine normale Wachstumsentwicklung sind GH, SM, Insulin und Thyroxin, mitbeteiligt sind aber auch Androgene bzw. Östrogene. Die Komplexität der hormonellen Wirkungszusammenhänge gestattet es eigentlich nicht, den Verlauf einzelner Hormone isoliert zu betrachten. Die Er-

gebnisse werden deshalb unter funktionellen Aspekten in Gruppen zusammengefaßt und mit bereits bekannten Werten verglichen.

Im folgenden stehen die Verläufe der auxologischen Parameter am Anfang, um danach die möglicherweise zugrundeliegenden Änderungen auf der hormonellen Ebene zu diskutieren.

### 5.3.1 Längenwachstum, Gewichtszunahme und Tibialängen

Der Verlauf bei Längen- und Gewichtszuwachs zeigt bei der Kontrollgruppe eine weitgehende Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Autoren (Hildebrand, 1981, Breitner, 1981, Stützle, 1982). Demnach liegen die maximalen Zuwachsraten zu Beginn der Pubertät zwischen dem 35. und 45. Tag, um danach allmählich abnehmend ihren Endwerten zuzustreben. Beim Längenwachstum unserer Tiere ergab sich am 65. Tag ein auffallender zweiter Peak. Das bei Stützle (1982) beobachtete zweite Maximum bei beiden Parametern um den 55. - 60. Tag konnte bei uns nicht nachgewiesen werden. Das Tibiawachstum scheint bei den Kontrolltieren in 10-tägigen Schüben zu verlaufen, wobei auf jeden Schub ein direkt darauffolgendes vermindertes Wachstum auftritt. Diesem Mechanismus liegt möglicherweise eine Systematik zugrunde, da das Ausmaß der verminderten Zuwachsraten mit der Höhe der vorangehenden Rate zu korrelieren scheint. Der kleinste Zuwachs wurde am 60. Tag gemessen, der auch als deutliche Zäsur der Längenwachstumsgeschwindigkeit zu entnehmen ist.

Die SRIF-behandelten Tiere weichen in ihrem Wachstumsverhalten auf eine unerwartete Weise von den Kontrollen ab. Bei längerer Behandlungsdauer werden in der Literatur unterschiedliche Auswirkungen auf die Gewichtszunahme beschrieben. Bei Brazeau et al., (1974) und Breitner (1981) zeigte sich eine verminderte Zunahme am Körpergewicht bzw. Wachstumsgeschwindigkeit; Lins et al., (1980) dagegen konn-

ten nach 4- bzw. 14-tägiger Behandlungsdauer keinen Einfluß auf das Körpergewicht mehr feststellen. Im Vergleich dazu unsere Resultate: Die Tiere der Gruppe A zeigen während der Therapie keinerlei Beeinträchtigung bezüglich der Längen- und Gewichtsentwicklung, nach Therapieende 10 Tage lang eine deutlich erhöhte Gewichtszunahme und einen auffälligen Längenzuwachs zwischen dem 40. und 45. Tag. Bei Gruppe B hingegen sind die Zuwachsraten während der ersten 5 Behandlungstage bis zum 45. Tag wesentlich geringer. Danach verläuft die Gewichtszunahme bis zum 60. Tag gleich wie bei K, dann jedoch folgen 10 Tage mit einer auffällig erhöhten Zunahmerate. Auch bei der Längenentwicklung kommt es bereits während der zweiten Behandlungshälfte zu einem deutlich erhöhten Zuwachs auf das 1,5fache von K, ein zweiter Gipfel liegt, wie bei K - allerdings höher -, am 65. Tag. Vergleicht man K, A und B miteinander, dann läßt sich folgendes sagen:

Gruppe A zeigt während der Behandlung gegenüber K keine Verminderung in der Längen- bzw. Gewichtszunahme, sondern im Gegenteil ein sogar geringfügig gesteigertes Wachstum. Nach Ende der Therapie liegen die Zuwachsraten bis zum 60. Tag höher.

Bei B tritt offensichtlich bis zum 45. Tag ein SRIF-bedingter Bremseffekt auf. Danach jedoch, noch bereits während der zweiten Hälfte der Behandlung, zeigt sich ein gegenläufiges Wachstumsverhalten, was wohl als Gegenregulationsmechanismus angesehen werden muß, dem evtl. ein dosisabhängiges "escape-phänomen" zugrunde liegt. Bemerkenswert erscheint auch, daß sowohl beim Längen-, Gewichts- und Tibiazuwachs in der Nähe des 65. Tages auffallend hohe Steigerungsraten zu verzeichnen sind. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, daß der Organismus der Ratte versucht, eine zu Beginn der Pubertät mittes SRIF induzierte Wachstumshemmung spätestens gegen Pubertätsende durch ein gesteigertes Wachstum im Rahmen des pubertären Wachstumsspurts

zu kompensieren.

### 5.3.2 GH, SM, Sulfatinkorporation und Insulin

Das Wachstum wird durch das Zusammenspiel dieser Faktoren wesentlich mit gesteuert. Die zugrundeliegenden Wirkungsmechanismen seien daher hier kurz skizziert:

GH hat unter anderem einen direkt stimulierenden Effekt auf die Bildung von Ribonucleinsäure und damit auf die Proteinsynthese in zahlreichen Geweben. Es wirkt somit anabol. Weiterhin wurde unter GH-Einfluß eine Zellhypertrophie und eine gesteigerte Mitoserate beobachtet. Auf das Knochenwachstum wirkt GH dagegen indirekt. So gibt es z.B. Wachstumsstörungen trotz normaler oder gar gesteigerter GH-Sekretion (Pimstone et al., 1966, Grant et al., 1973, Laron, 1974, van den Brande und Du Caju, 1974, Phillips and Young, 1976 a).

Vermittelt wird die indirekte Wirkung von GH durch die Somatomedine. Es handelt sich dabei um eine Gruppe von Peptidhormonen, aus der bisher mehrere Fraktionen isoliert worden sind (Hall und Uthne, 1971, Uthne 1973, van Wyk et al., 1974). SM bewirkt durch Einbau von Sulfat in Mucopolysaccharide die Bildung von Knorpelgewebe und bestimmt somit den Verlauf des Längenwachstums (Salmon et al., 1957). Gebildet wird SM hauptsächlich in Leber (Mc Conaghey and Sledge, 1970, Phillips et al., 1976 a) und Niere (Mc Conaghey und Dehnel, 1972). Die Höhe der SM-Plasmaspiegel unterliegen zwar hauptsächlich der Kontrolle durch GH, sie werden jedoch auch durch eine ganze Anzahl anderer Faktoren mit beeinflußt (Hintz, 1981). Demnach erhöht sich die SM-Konzentration im Plasma unter dem Einfluß von guter Ernährung, Insulin, $T_3/T_4$ und GH-ähnlichen Peptiden wie beispielsweise Prolactin. SM wird vermindert durch Unterernährung, Östrogene und systemische Erkrankungen. Ferner ist der SM-Spiegel vom Lebensalter abhängig.

Speziell die Beziehung zwischen SM einerseits und Ernährung bzw. Insulin andererseits wurden bereits häufig untersucht. So zeigen sich relativ hohe SM-Spiegel trotz niedriger GH-Werte bei fettleibigen, überernährten Kindern (van den Brande und Du Caju, 1974). Im Gegensatz dazu ergaben Messungen bei Kindern mit Unterernährung sehr niedrige SM-Werte bei erhöhten GH-Konzentrationen (Hintz et al., 1978, Mohan und Jaya Rao, 1979). Der selbe Effekt konnte experimentell an hungernden Ratten nachgewiesen werden (Phillips and Young, 1976 a).

Eine ähnliche Wechselbeziehung liegt auch zwischen SM und Insulin vor. So scheint Insulin synergistisch mit GH einen SM-Anstieg bei der Ratte zu bewirken (Daughaday et al., 1976, Binoux et al., 1980). Weitere Arbeiten zu diesem Thema liegen von zahlreichen Autoren vor, z.B. von Phillips und Young (1976 b), Phillips und Orawski (1977) und vielen anderen.

Betrachtet man die Veränderungen der hormonellen Parameter unter dem Aspekt der Auswirkungen auf die klinischen Wachstumsgrößen, Länge und Gewicht, so ergeben sich für die behandelten Tiere überraschende Ergebnisse, die Kontrollgruppe dagegen liefert die erwarteten Werte.

Bei K steigen die SM-Konzentrationen kontinuierlich bis zum 60. Tag an und pendeln sich danach auf ein geringfügig niedrigeres Niveau ein. Die Kurve zeigt vom Verlauf her eine deutliche Übereinstimmung mit den Arbeiten von Hildebrand (1981), Stützle (1982), Hill et al., (1981) und Sara et al., (1980). Bei den beiden letzteren liegen jedoch nur Meßwerte bis zum 37. bzw. 50. Tag vor.

Der GH-Spiegel bleibt bis zum 45. Tag annähernd gleich, durchläuft nach steilem Anstieg danach am 55. Tag sein Maximum und verhält sich ab dem 60. Tag konstant. Auch hier liegen ähnliche Ergebnisse bei Dickermann (1972), Hildebrand und Stützle, vor.

Anders liegen die Verhältnisse bei den gemessenen In-

sulinwerten. In der vorliegenden Arbeit zeigt die Insulinreaktion im Verlauf eine starke Konkordanz mit GH: einen geringgradigen Abfall vom 30. bis zum Nadir am 45. Tag, darauffolgend ein Anstieg bis zum 55. Tag mit Übergang in ein Plateau ab dem 65. Tag. Hildebrand weist den Minimalwert am 50. Tag nach, Stützle hingegen zeigt keinen Tiefstwert zur Pubertätszeit, sondern einen gleichmäßigen Anstieg mit Maximum am 57. Tag und nachfolgendem Nadir am 65. Tag. Bei beiden Autoren stimmen die Verlaufskurven von Insulin und GH nicht miteinander überein. Vom wechselseitigen Zusammenspiel her wäre jedoch ein gleichsinniges Verhalten zu erwarten. Der diabetogene Effekt von GH kann zwar primär als insulinantagonistisch angesehen werden, trägt aber sekundär zu einem reaktiven Anstieg und damit einer Erhöhung des Insulinspiegels bei.

Bei der Betrachtung der Wachstumsgeschwindigkeit von Länge und Gewicht der Kontrollgruppe fällt auf, daß die größten Zuwachsraten zwischen dem 35. und 45. Tag liegen und in der Folgezeit allmählich kleiner werden. Dasselbe gilt auch für die Konzentration des Serumsomatomedins. Dies paßt jedoch nicht zu den Hormonspiegeln von GH und Insulin, die bis zum 45. Tag relativ niedrig bleiben und erst danach ihren Maximalwert am 55. Tag anstreben. Die Konstellation dieser Parameter legt den Schluß nahe, daß im Zeitraum vor und zu Beginn der Pubertät der SM-Spiegel und damit auch das Wachstum durch andere Faktoren stark mit beeinflußt wird. Möglicherweise spielen dabei die Schilddrüsenhormone, Prolactin und evtl. auch die Androgene eine größere Rolle, als bisher angenommen wurde.

Die Rate der Sulfatinkorporation in den Rippenknorpel als Korrelat zum Längenwachstum wirft ebenfalls einige Fragen auf. Einer bis zum 60. Tag stetig zunehmenden SM-Konzentration steht eine ab dem 40. bis zum 55. Tag abnehmende Sulfatinkorporation gegenüber, ohne daß die entsprechenden Längenzuwachsraten im selben Ausmaß geringer werden.

Eine Abnahme des Sulfateinbaus mit zunehmendem Alter stellten bereits Talwar et al., (1974) fest; das Auftreten von hohen Wachstumsraten bei geringer Sulfatinkorporation wiesen Hill et al. (1981) nach. Eine befriedigende Erklärung dieses Sachverhaltes war in der Literatur nicht zu finden. Möglicherweise liegt diesem Phänomen ein unterschiedliches Muster im Wachstumsverhalten der Rippen, verglichen mit dem des Längenwachsums, zugrunde.

Die SRIF-behandelten Tiere verhalten sich sowohl in ihrer Wachstumsentwicklung als auch in den Verläufen der hormonellen Parameter anders als erwartet. Nach den Ergebnissen ähnlich angelegter Versuche von Brazeau et al. (1974) und Breitner (1981) konnte während der Behandlung neben einer Verminderung von Längenwachstum und Körpergewicht mit einer Senkung des GH- und Insulinspiegels und damit verbunden auch der SM-Konzentration sowie einer erniedrigten Sulfatinkorporation gerechnet werden.

Gruppe A zeigt sowohl für GH als auch Insulin keinen Suppressionseffekt. Es tritt im Gegenteil nach 5 Behandlungstagen ein massiver Rebound auf, der wohl als gegenregulatorischer Kompensationsmechanismus verstanden werden muß. Beide Hormone korrelieren in ihrem Verhalten mit zeitlich entsprechenden, gesteigerten Zuwachsraten bei Länge und Gewicht. Das selbe Reboundphänomen läßt sich auch bei Gruppe B nachweisen, es ist dort allerdings wesentlich geringer ausgeprägt. Erstaunlicherweise setzt hier sofort nach Behandlungsbeginn eine Gegenregulation bei GH und Insulin ein. Trotzdem ist hier im Gegensatz zu A während der ersten 5 Behandlungstage klinisch eine Wachstumshemmung festzustellen. In dieser Zeit liegt der Zuwachs an Länge um 40 %, an Gewicht um 25 % unter dem Kontrollwert. Während die Suppression des Längenwachstums noch während der zweiten Hälfte des Behandlungsintervalls sofort durch eine Erhöhung der Wachstumsrate auf das 1,5fache kompensiert wird, erfolgt der Ausgleich der verminderten Gewichtszunahme erst

gegen Pubertätsende. Es hat den Anschein, daß das zu Beginn der Pubertät gebremste Wachstum spätestens durch einen intensivierten pubertären Wachstumsspurt ausgeglichen wird. Die zu diesem Zeitpunkt hohen Konzentrationen von GH und Insulin sowie das SM-Maximum am 60. Tag mit der relativ höchsten Sulfatinkorporationsrate stützen die Richtigkeit dieser Annahme. Bei den behandelten Tieren verhalten sich die SM-Konzentrationen etwas unerwartet. Sowohl bei A als auch B wird erst jeweils 5 Tage nach Behandlungsende ein SM-Anstieg über das Kontrollniveau gemessen. Dies paßt jedoch überhaupt nicht zu den Spiegeln von GH und Insulin, die bei A zwischen dem 35. und 40. Tag auf das 4fache bzw. über das 2fache, bei B ebenfalls deutlich, aber doch wesentlich geringer, ansteigen. In beiden Fällen hat dies keine entsprechende Erhöhung des SM-Levels zur Folge. Eine schlüssige Erklärung hierfür ist schwierig. Nach Spencer (1979) erfolgt in ausgewachsenen Ratten bei 16stündiger SRIF-Infusion mit 40 µg/kg/h eine deutliche GH-Suppression mit reversibler Abnahme der SM-Aktivität. Diese Wirkung von SRIF auf SM konnte dabei durch gleichzeitige Infusion von 20 µg/h GH verhindert werden. Unter diesem Aspekt dürfte im vorliegenden Experiment der während der Behandlung auftretende GH-Anstieg demnach lediglich ausgereicht haben, um einen SRIF-induzierten SM-Abfall zu antagonisieren. Es besteht auch die Möglichkeit, daß das System der SM-Regulation mit einer gewissen Trägheit reagiert. Laut Hintz (1981) konnte bislang in der Rattenleber keine nennenswerten Konzentrationen an gespeichertem SM nachgewiesen werden. Die Notwendigkeit einer schnellen Zunahme der SM-Konzentration scheint angesichts der langen Halbwertzeit des Peptids - nach Spencer (1979) 8 - 10 h - nicht gegeben zu sein, wofür auch die bemerkenswerte Konstanz des SM-Spiegels während des ganzen Tages zu sprechen scheint.

Auf die SM-Konzentration wie auch auf die Rate der Sulfatinkorporation scheint eine Behandlung mit Somatosta-

tin in dieser Dosierung und während dieser Altersstufe nach den vorliegenden Ergebnissen keine Auswirkung zu haben. Als Frage muß weiterhin offen bleiben, wie ohne erkennbaren Anstieg von SM und Sulfatinkorporationsrate jeweils in der zweiten Hälfte beider Behandlungsphasen trotzdem ein auffälliger Längenzuwachs - bei B mit dem eineinhalbfachen von K sogar sehr deutlich - zustande kommt.

Bezüglich des Wachstumsverhaltens läßt sich folgendes zusammenfassen: In der präpubertalen Zeit war es nicht möglich, durch SRIF eine Wachstumshemmung zu induzieren. Noch während der Behandlung erfolgte ein starker Gegenregulationseffekt bei GH und Insulin.

Während der frühen Pubertät hingegen konnte in der ersten Hälfte der Behandlungsperiode ein wachstumshemmender Effekt nachgewiesen werden, der jedoch auch hier beim Längenwachstum noch während der Behandlung, bei der Gewichtszunahme hauptsächlich im Rahmen eines verstärkten pubertären Wachstumsspurts kompensiert wird.

### 5.3.3 Prolactin und Thyroxin

Der Beitrag, den beide Hormone zu einer normalen Wachstumsentwicklung leisten, ist für Prolactin bisher nur wenig, für die Schilddrüsenhormone dagegen genauer bekannt. So sind Hypo- bzw. Hyperthyreose klinisch mit Wachstumsstörungen vergesellschaftet. Prolactin, das in seiner Struktur dem Wachstumshormon sehr ähnlich ist, wird neben vielen anderen bekannten Wirkungen bei der Ratte eine stimulierende Wirkung auf die SM-Synthese und die Sulfatinkorporation nachgesagt (Hill et al., 1977). Dies könnte jedoch eine speziesspezifische Erscheinung sein, da Spencer (1980) in Studien am Menschen keine Beziehung zwischen erhöhtem Prolactin-Spiegel und SM nachweisen konnte.

Die beiden Hormone werden hier gemeinsam diskutiert, weil zwischen ihnen auf der hypothalamisch-hypophysären Ebene eine Verbindung zu bestehen scheint. Ein Hinweis darauf ist die Möglichkeit, mit TRH innerhalb weniger Minuten die Prolactin-Ausschüttung zu stimulieren.

Bei den Kontrolltieren zeigt die Verlaufskurve von Prolactin einen Anstieg bis zum Maximum am 65. Tag, bei Stützle (1982) liegt der Höchstwert am 57. Tag. Für $T_4$ ergibt sich ein ähnlicher Verlauf wie bei Klingler und Völter (1978) und Kellner et al. (1980). Der maximale Wert, bei uns am 45. Tag gemessen, liegt bei Segal et al. (1982) am 60. Tag. Bei beiden Hormonen ist jedoch der Konzentrationsanstieg zwischen dem 40. und 45. Tag am größten, in der frühen Pubertät also. In diesen Zeitraum fallen die größten Zuwachsraten beim Längenwachstum und der SM-Konzentration. Da der Anstieg von GH zeitlich erst danach erfolgt, besteht die Möglichkeit, daß während der frühen Pubertät diese beiden Hormone das Längenwachstum stark mitbeeinflussen.

Im Regulationsmechanismus der Schilddrüsenhormone scheint SRIF eine physiologische Rolle in der Kontrolle der TSH-Sekretion zu spielen. Die Behandlung von Ratten mit SRIF-Antiseren ergab nach Kälteexposition (Ferland et al., 1976) bzw. TRH-Applikation (Arimura et al., 1976) den Nachweis einer Hebung des basalen TSH-Spiegels und eine Steigerung der TSH-Freisetzung. Zahlreiche Autoren konnten bei euthyreoten Menschen nach SRIF-Infusion eine TSH-Suppression nach TRH-Stimulation aufzeigen, ebenso konnte der bei Hypothyreose erhöhte TSH-Basalspiegel supprimiert werden (Lucke et al., 1975).

Die SRIF-Wirkung auf Prolactin in vivo ist umstritten, die Berichte darüber teilweise widersprüchlich. Hall et al. (1978) hat die Ergebnisse verschiedener Studien zusammengefaßt. Einerseits sind Resultate verzeichnet, die von einer supprimierten Basalsekretion beim gesunden Menschen und bei Akromegalie berichten, andere Autoren konnten dagegen kei-

nen Suppressionseffekt nachweisen.

Während der TSH-Anstieg nach TRH-Gabe durch Somatostatin verhindert werden kann, ist dies bei der TRH-induzierten Prolactin-Freisetzung nicht möglich (Vale et al., 1974 a).

Bei den vorliegenden Versuchsergebnissen zeigen beide Hormone im Verlauf sowohl bei A als auch B eine auffallend ähnliche Charakteristik. Bei A läßt sich während der Behandlung für Prolactin keine, für $T_4$ nur eine sehr geringe Sekretionshemmung nachweisen. Beiden Hormonen gemeinsam ist jedoch im Verhältnis zu K das Auftreten des relativ niedrigsten Spiegels 5 Tage nach Beendigung der Behandlung am 45. Tag und der Anstieg über das Niveau von K hinaus am 55. Tag. In Gruppe B fallen beide Hormonspiegel während der ersten 5 Behandlungstage deutlich ab. Während $T_4$ sofort, wie auch bei anderen Hormonen feststellbar, noch während der zweiten Hälfte des Behandlungsintervalls ansteigt, verläuft der Anstieg von Prolactin wesentlich flacher und zeitlich verzögert.

Der Verlauf von $T_4$ in Gruppe A könnte damit erklärt werden, daß unter längerem Somatostatineinfluß sowohl die Syntheserate von TSH als auch die Sekretion gehemmt wird (Vale, 1974 a). Die noch zur Verfügung stehende Menge an TSH reicht demnach nicht aus, um den zu Beginn der Pubertät physiologischerweise erhöhten Mehrbedarf durch die Schilddrüse decken zu lassen. Der $T_4$-Verminderung bei B liegen eventuell zwei verschiedene Mechanismen zugrunde. Nach Loos et al. (1978) wird durch SRIF nicht nur die TSH-Sekretion gehemmt, sondern direkt in der Schilddrüse auch die Radiojodumwandlung und die Freisetzung von $T_3$ und $T_4$ verringert. Der deutliche $T_4$-Abfall am 45. Tag könnte somit durch eine relativ starke TSH-Suppression erklärt werden, da physiologisch zu diesem Zeitpunkt eine erhöhte TSH-Sekretion vorliegen müßte. Möglicherweise fällt die direkte Hemmung an der Schilddrüse in diesem Zeitraum zusätzlich stärker ins Gewicht, als es in einer anderen Entwicklungsphase der Fall

wäre.

Eine schlüssige Erklärung für die Veränderungen der Prolactin-Spiegel ist nicht möglich. In der Literatur fand sich kein Hinweis, der eine sinnvolle Interpretation dieses Problems erlaubt. Unter Umständen liegt hier eine Suppression der Basalsekretion vor, wie sie auch - allerdings in vitro - Vale et al. (1974 b) beobachteten.In vivo konnte dieser Effekt jedoch bisher nicht nachgewiesen werden.

Jedenfalls ist man sich in der Forschung inzwischen einig, daß Somatostatin in der Regulation von GH und Schilddrüsenhormonen eine Kontrollfunktion ausübt. Möglicherweise spielt dabei Prolactin ebenfalls eine gewisse Rolle. Spencer (1979) konnte zeigen, daß Prolactin eine protektive Wirkung gegenüber einer SRIF-Behandlung ausübt. Bei gleichzeitiger Applikation beider Substanzen blieb der erwartete SM-Abfall aus, die normale Produktion wurde aufrechterhalten.

Über die Interaktion von Prolactin und SRIF ist momentan noch zu wenig bekannt. Vielleicht sollte man diesem Problem in Zukunft mehr Aufmerksamkeit schenken.

### 5.3.4 Insulin, Glucose, Cortisol

Der Blutzuckerspiegel wird von vielen Faktoren beeinflußt, maßgeblich daran beteiligt sind jedoch Insulin und Glucagon. Im Pankreas interagiert Glucagon mit Somatostatin im Sinne einer klassischen negativen feed-back-Kontrollschleife. Ein hoher Glucagonspiegel stimuliert die Freisetzung von Somatostatin, umgekehrt hemmt Somatostatin die Glucagonsekretion. Die Beziehungen zwischen Insulin und Somatostatin sind nicht so klar abzugrenzen. Während die Verabreichung von Insulin auf die Somatostatin-Freisetzung nur einen geringen oder gar keinen Effekt hat, kann ein Insulin-Defizit eine Somatostatin-Hypersekretion hervorrufen. Als

sicher gilt jedoch auf jeden Fall, daß die exogene Zufuhr von SRIF die Sekretion von Insulin, Glucagon und Somatostatin selbst aus den Pankreasinseln hemmt (Reichlin, 1983).

Da im Experiment lediglich Insulin und Glucose gemessen wurde, sind mögliche Auswirkungen auf den Glucagonspiegel nur aus den Zusammenhängen ersichtlich und deshalb spekulativer Natur. Der Blutzucker-Spiegel verläuft ähnlich wie bei den meisten der gemessenen Hormone zunächst abfallend und steigt in der zweiten Hälfte der Behandlung wieder an. Bei A liegt er in der Folgezeit über K, was am 40. und 45. Tag auf die deutliche Erhöhung von GH bzw. Cortisol zurückgeführt werden könnte. Der bei B ersichtliche Blutzucker-Abfall während der ersten 5 Behandlungstage könnte zum einen durch die zu diesem Zeitpunkt erhöhte Insulinsekretion hervorgerufen sein, zum andern auf das Fehlen von diabetogenen Stimuli von seiten des GH und $T_4$ hinweisen. Dagegen spricht der relativ hohe Cortisolwert am 45. Tag. Die vorliegenden Daten ergeben in ihrer Gesamtheit betrachtet, keine schlüssige Erklärung für das Verhalten des Blutzucker-Spiegels.

Der Insulinspiegel verhält sich völlig anders als erwartet. Nach der Theorie müßte unter SRIF eine Konzentrationsabnahme eintreten, was bei Breitner (1981) tatsächlich auch der Fall war. In der vorliegenden Arbeit trat jedoch kein Konzentrationsabfall, sondern im Gegenteil, ein deutlicher Anstieg ein. Das aber kann nur - wie bei anderen Parametern auch erkennbar - mit starken, gegenregulatorischen Effekten erklärt werden.

Interessant erscheit der Glucoseabfall bei A während der ersten 5 Behandlungstage, dem eventuell eine SRIF-Wirkung zugrunde liegt. Nach Mandarino et al. (1981) sind die pankreatischen A-Zellen wesentlich empfindlicher gegenüber einer Hemmung mit Somatostatin als die B-Zellen, was sich hier vielleicht in einer relativ stärkeren Hemmung der Glucagonsekretion ausgewirkt haben könnte. Während der Effekt auf die A-Zellen jedoch vorübergehend ist, scheint

der Einfluß auf die B-Zellen zu persistieren, was bei Patienten, die über einen längeren Zeitraum mit SRIF behandelt werden, zu einer leichten Hyperglykämie führt (Reichlin, 1983).

Neben der direkten Wirkung auf die Inselzellhormone ruft SRIF bei Diabetikern eine Verminderung der viszeralen Durchblutung und - wahrscheinlich zumindest teilweise dadurch bedingt - eine Abnahme der Glucoseabsoption aus dem Darm hervor (Felig und Wahren, 1976). Überhaupt scheint der Blutfluß eine wichtige Determinante für den hormonellen Output des Pankreas zu sein. Roy et al. (1974) konnten am Kaninchenpankreas eine mit zunehmendem Durchfluß steigende Insulinsekretionsrate nachweisen. Weiterhin unterliegt die Freisetzung von Glucagon, Insulin und Somatostatin der adrenergen Kontrolle. Die Sekretion dieser Hormone wird bei Hunden nach Stiumulation ß-adrenerger Rezeptoren gesteigert. Eine α-adrenerge Stimulation hemmt die Freisetzung von Somatostatin und Insulin, zeigt jedoch keinen Effekt auf Glucagon (Boden et al., 1982). Die hier nur kurz angedeutete Vielfalt der Faktoren, die mit der endogenen Sekretion der Pankreashormone verknüpft sind, verdeutlicht die Komplexität dieses Problems.

Die Rolle von Cortisol als diabetogene Substanz ist hinreichend bekannt. Erstaunlich jedoch ist das Verhalten des Cortisolspiegels im vorliegenden Experiment, wenn man es mit dem Verlauf von DHEA vergleicht. Während Cortisol nahezu ausnahmslos und sehr deutlich bei den behandelten Tieren über den Kontrollwerten liegt, ist für DHEA genau das Gegenteil der Fall. Beide aber unterliegen der Kontrolle von ACTH. Eine durch SRIF hervorgerufene Suppression von erhöhten ACTH-Spiegeln konnte bisher nur beim Nelson-Syndrom (Tyrrel et al., 1975) sowie bei suboptimaler Cortisolsubstitution wegen primärer NNR-Insuffizienz nachgewiesen werden (Benker et al., 1976, Fehm et al., 1976). Da jedoch - außer bei GH - die Konzentrationen aller gemessenen Hypo-

physenvorderlappen- bzw. deren nachgeordnete Hormone zumindest während der Behandlung in der frühen Pubertät mehr oder weniger stark abfallen, könnte dies auch bei ACTH denkbar sein. Der Verlauf der Cortisolkuve scheint dem jedoch zu widersprechen. Es liegen aber weder zwingende Gründe als Erklärung für den gehobenen Cortisolspiegel noch entsprechende Literaturhinweise darüber vor. Nur: Wie könnte es trotz einer hypothetischen ACTH-Suppression zu diesen Cortisolwerten kommen? Abwegig dürfte eine streßbedingte Hebung sein, da sowohl die Kontrolltiere als auch die Tiere der mit Cyproteronacetat behandelten anderen Versuchsgruppe keinerlei Anhalt für eine solche Annahme bieten. Eine Entkopplung der zirkadianen Rhythmik scheint ebensowenig begründet, zumindest beim Menschen wurde sie durch Somatostatininfusionen nicht verändert (Johnston et al., 1982). Unwahrscheinlich erscheint auch die Möglichkeit einer blockierten DHEA-Synthese zugunsten von Cortisol. Eine denkbare Lösung besteht darin, daß - sollte tatsächlich eine SRIF-induzierte ACTH-Suppresion vorgelegen haben - bei den Tieren zum Zeitpunkt ihrer Tötung eine starke kompensatorische Gegenregulation vorlag, was bei den typischen täglichen Sekretionsschwankungen dieses Hormons nicht auszuschließen ist. Dies wäre eventuell möglich, da die vorhergehende SRIF-Injektion etwa 18 - 20 Stunden zurücklag. Nach dieser Zeitspanne liegt es im Bereich des Möglichen, daß die vielleicht noch vorhandene Somatostatinaktivität bei dieser Dosierung wahrscheinlich keinen hemmenden Effekt mehr hervorruft. Die während der frühen Morgenstunden physiologisch hohe ACTH-Ausschüttung könnte somit nachts noch supprimiert gewesen sein, um sich mit nachlassender Somatostatinwirkung im Verlauf des Vormittags und um die Mittagszeit reaktiv wieder zu steigern. Eine möglicherweise vorliegende ACTH-Suppression könnte über diesen Mechanismus maskiert gewesen sein.

### 5.3.5 Sexualhormone und Hodengewichte

Dieser Abschnitt faßt FSH, LH, Testosteron, DHEA sowie den Verlauf der Hodengewichte zusammen. Die Gonadotropinspiegel der Kontrolltiere zeigen in der prä- und frühpubertalen Zeit starke Veränderungen. FSH steigt hauptsächlich prä-, LH frühpubertär an. Beide verlaufen damit ähnlich wie bei Döhler und Wuttke (1974). FSH stimuliert beim Mann u.a. das Wachstum der Tubuli semifineri und trägt somit zum Hodenwachstum bei. In der Tat zeigen der Verlauf von FSH und Hodengewichtszunahme eine deutliche Korrelation, wobei die Änderungen der Zunahmerate in 5-tägigem Abstand folgen. Das gesteigerte Hodenwachstum schlägt sich in einer Zunahme der Testosteronsekretion nieder, die am 55. Tag ihr Maximum erreicht. Während Testosteron in einem direkten feed-back-Mechanismus mit LH gekoppelt ist, ließ sich die Regulation von FSH bisher noch nicht vollständig klären. Der LH-Verlauf korreliert gut mit dem Testosteronspiegel, der um 5 Tage verzögert die LH-Änderungen nachvollzieht. Die vorliegenden Ergebnisse schließen weder einen negativen Rückkopplungseffekt von Testosteron auf FSH aus, noch kann ein solcher direkt nachvollzogen werden.

Über die Wirkung von SRIF auf Gonadotropine bzw. Androgene liegen nur wenige Informationen vor. Nach Hall et al. (1973) werden beim Menschen weder die Basalspiegel von FSH und LH noch deren Anstieg auf Stimulans mit GRH beeinflußt. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch Silver et al. (1973). Ebenso konnte Breitner (1981) bei heranwachsenden Ratten keine eindeutige SRIF-Wirkung nachweisen. Bei ihm liegen allerdings keine Meßwerte für den Zeitraum zwischen dem 30. und 50. Tag vor.

Im Gegensatz zu bisherigen Studien ließ sich in diesem Experiment eine SRIF-Wirkung erzielen. In Gruppe A zeigt sich bei FSH und LH keine wesentliche Hemmung der Sekretion. LH scheint allerdings zu Beginn der Behandlung geringfügig

supprimiert zu sein, ebenso der Testosteronspiegel, der jedoch nach Therapieende deutlich über K hinaus ansteigt. Die Gewichtsentwicklung der Hoden verläuft dagegen unbeeinträchtigt. Bei B sind die Gonadotropine - und hier besonders LH - recht deutlich in ihrer Konzentration verringert, was sich mit 5-tägiger Verzögerung in einer entsprechenden Minderung der Testosteronsekretion und der Hodengewichtszunahme ausdrückt. Zu beachten ist in diesem Zusammenhang der von Breitner (1981) gemessene Testosteronwert der behandelten Tiere am 50. Tag, der beinahe doppelt so hoch liegt wie der Kontrollwert. Als Erklärung dafür wurde eine Gegenregulation angenommen. Die hier vorliegenden Resultate, wonach sich bei A am 50. und 55. Tag deutlich höhere Spiegel als bei K nachweisen ließen, untermauern die Richtigkeit dieser Annahme. Der Vergleich von Gruppe A und B miteinander läßt den Eindruck entstehen, als ob die Gonadotropine präpubertal wesentlich weniger stark beeinträchtigt werden als zur Zeit der frühen Pubertät. Dies deutet darauf hin, daß eine Störung des hormonellen Gleichgewichts durch SRIF während der Pubertät Auswirkungen auf die Sekretion der Sexualhormone haben kann.

Über die Regulation von DHEA, einem Androgen adrenaler Herkunft, liegen bisher noch keine eindeutigen Erkenntnisse vor. Als gesichert gilt lediglich, daß ACTH daran beteiligt ist (Vaitukaitis et al., 1969). Dieses Hormon wurde hier leider nicht gemessen. Rückschlüsse auf eine mögliche Suppression von ACTH durch SRIF müssen daher hypothetisch bleiben.

Die Werte der Kontrolltiere zeigen bereits pubertär einen Anstieg mit Maximum am 45. Tag. Bei Hildebrand (1981) liegt der DHEA-Gipfel am 25. Tag, Stützle (1982) findet ihn am 55. Tag. Die Zunahme der Hormonkonzentrationen sprechen für das Einsetzen der Adrenarche vor Pubertätsbeginn. Bei den beiden behandelten Gruppen fallen die Spiegel während der Therapie deutlich ab. Breitner (1981) konnte dagegen in

seiner Studie keine Somatostatinwirkung erzielen. Bei B sind die Konzentrationen in der frühen Pubertät besonders stark vermindert, die zum entsprechenden Zeitpunkt am 45. Tag höchste Sekretionsrate ist am stärksten davon betroffen. Auch in Gruppe A fallen die Werte deutlich ab und bleiben sogar bis zum 45. Tag verringert. Erst danach steigen sie wieder steil an. Der Abfall bei A stützt die Richtigkeit der Annahme, daß die DHEA-Sekretion schon vor der Pubertät eine wichtige Rolle spielt. Auffällig niedrig liegen die Spiegel bei beiden behandelten Gruppen am 90. Tag. Eine befriedigende Erklärung dafür ist dem vorliegenden Material nicht zu entnehmen.

Aussagen darüber, welcher Mechanismus dem Abfall des DHEA-Spiegels zugrunde liegt, sind wegen fehlender Meßwerte bezüglich der ACTH-Sekretion nicht möglich. Eine SRIF-induzierte Verminderung der ACTH-Ausschüttung kann jedoch ebensowenig ausgeschlossen werden wie die Möglichkeit, daß an der DHEA-Regulation noch andere hypophysäre Hormone mitbeteiligt sind.

## 5.4 Einflüsse von Dosis, Applikationsform und -dauer auf die Wirkung von Somatostatin

Nach den vorliegenden Ergebnissen ist bei Gruppe A eine nur geringfügige Wirkung von Somatostatin erkennbar. In Gruppe B hingegen zeigt sich während der ersten fünf Behandlungstage bei mehreren Parametern ein deutlicher Suppressionseffekt. In beiden Gruppen erfolgt jedoch jeweils in der zweiten Hälfte des Therapiezeitraumes im Vergleich zur Kontrollgruppe ein Anstieg bei den meisten der gemessenen Werte, obwohl wir die applizierte Menge von 1000 /ug/kg Ratte/ Tag der täglichen Gewichtszunahme der Tiere anpaßten.

Als eine mögliche Erklärung hierfür kommt eine mit zunehmender Zeitdauer eintretende Wirkungsabschwächung bei

gleichbleibender Dosierung in Betracht. Dieser Effekt ist aus der klinischen Erfahrung als "escape-phänomen" bekannt. Ähnliches konnten auch Lins et al. (1980) in Langzeitstudien mit Somatostatin an Ratten beobachten. Demnach wird die SRIF-Wirkung mit zunehmender Infusionsdauer immer schwächer. Bereits nach viertägiger Infusion mit 700 ng/kg/min war auf die Spiegel von GH, Insulin, Glucagon und Glucose sowie auf die Zunahmerate des Körpergewichts kein Effekt mehr feststellbar. Als Ursache wurde die Entwicklung einer Tachyphylaxie dem i.v. verabreichten Hormon gegenüber vermutet. Im Gegensatz dazu war in mehreren Studien am Menschen (Gerich, 1976, Gerich et al., 1977, Christensen et al., 1978) bei länger dauernder Somatostatininfusion (über 1 - 3 Tage) keine Wirkungsabschwächung zu erkennen. Die bei der Ratte eventuell entstehende Entwicklung einer Tachyphylaxie dem Peptid gegenüber könnte somit auch ein speziesspezifisches Phänomen sein.

Die Wirkung von SRIF ist unter anderem wesentlich von der Höhe der Dosis abhängig (Brazeau et al., 1974). In der vorliegenden Studie konnten wir mit 1000 µg/kg/Tag jedoch nur zwischen dem 40. und 45. Tag einen Suppressionseffekt hervorrufen. Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von Brazeau et al. (1974), der - umgerechnet auf das Körpergewicht - bereit mit einer Dosis von ca. 210 - 250 µg/kg/Tag eine Verminderung der Gewichtszunahme erreichen konnte. Ein direkter Vergleich beider Studien ist jedoch nur mit Einschränkungen möglich, da bei Brazeau (1974) weder Angaben über das Alter der Tiere vorliegen, noch dazu Ratten eines anderen Stammes Verwendung fanden.

In der vorliegenden Arbeit konnte man in beiden behandelten Gruppen A und B eine Zunahme bei den meisten der gemessenen Paramter noch während der Therapie in der zweiten Hälfte des Behandlungszeitraumes feststellen. Die wahrscheinlichste Erklärung dafür dürfte darin liegen, daß bei den Tieren kurz vor oder während der Pubertät die Gabe von Somato-

statin in einer Dosierung von 1000 /ug/kg/Tag nicht ausreichend ist, um über einen Zeitraum von 10 Tagen eine deutliche Wachstumshemmung hervorzurufen. Außerdem muß angenommen werden, daß bei täglich einmaliger Gabe von SRIF durch s.c. Injektion trotz der Wirkungsverlängerung mit Protamin-Zink mit zunehmender Zeitdauer eine Wirkungsabschwächung eintritt. In einem entsprechend angelegten Experiment (Brazeau et al., 1974) betrug bei einer Dosis von ca. 2500 - 3000 /ug/kg/Tag die gemessene GH-Konzentration nach 4 Std. ca. 12 % des Ausgangswertes. Nach 8 Std. wurden ca. 19 %, nach 12 Std. etwa 27 % und nach 16 Std. bereits wieder 62 % des anfänglichen GH-Wertes gemessen. Für die Zeitspanne nach 20 bzw. 24 Std. liegen keine Meßwerte vor. Der Verlauf der Kurve läßt den Schluß zu, daß nach dieser Zeitspanne - falls überhaupt noch - nur noch in sehr geringem Ausmaß eine SRIF-Wirkung gegeben ist. Im Vergleich dazu ist es daher denkbar, daß bei der im vorliegenden Experiment verabreichten Dosis von 1000 /ug/kg/Tag die durch SRIF induzierten Suppressionseffekte weniger stark ausgeprägt und auch von kürzerer Dauer waren. Deshalb liegt es nahe, daß mit abklingender Wirkung täglich eine hormonelle Gegenregulation in Gang gekommen ist, die sich im Auftreten zahlreicher Rebounds am Ende des Therapieintervalls ausdrückt.

Reaktionen im Sinne eines Rebounds nach Ende einer Behandlung mit Somatostatin traten schon öfter in anderen Studien auf. So berichten Christensen et al. (1978) und Waldhäusl et al. (1978) nach vierundzwanzig- bzw. einstündiger Infusion beim Menschen über einen Rebound bei Insulin, Glucagon und Wachstumshormon. Ähnlich verhielt sich auch der Insulinspiegel bei der Ratte nach einmaliger i.v. Gabe (Märki et al., 1979). Reschini et al. (1976) konnte bei hyperthyreoten Menschen während einer einstündigen Infusion mit Somatostatin einen Abfall des TSH-Spiegels hervorrufen, dem nach Ende der Infusion ebenfalls ein Rebound folgte. Diesen "post-somatostatin rebound" untersuchten

Cowan et al. (1983) in einer in vitro Studie anhand der GH-Sekretionsrate von somatostatinhaltigen Zellen näher. Demnach ist die Höhe des Rebounds zum einen abhängig von der Dosis und dem Ausmaß der vorherigen Suppression. Andererseits nimmt er mit zunehmender Dauer der Somatostatineinwirkung zu. Das Auftreten eines Rebounds wurde bisher nur bei der Applikation per Infusion oder i.v. als Bolus beobachtet. In der Literatur fand sich kein Hinweis darauf, daß ein ähnliches Sekretionsmuster auch nach s.c. Injektion mit Protamin-Zink schon aufgetreten ist.

Die vorliegende Studie sollte von der Zielsetzung dazu beitragen, die Kenntnisse über mögliche Einflüsse von Somatostatin auf das Wachstum und Serumhormonkonzentrationen bei der Ratte zu erweitern. Die wesentlichen Aspekte dieser Arbeit sind deshalb auf der Grundlage der Ergebnisse des Experiments sowie ergänzender Informationen aus der Literatur in den folgenden weiterführenden Hypothesen zusammengefaßt:

1. Die Gabe von Somatostatin in einer täglichen Dosis von 1000 µg/kg ist bezüglich der hemmenden Wirkung auf das Wachstum der männlichen Ratte vom Reifegrad der Tiere abhängig. Bei dieser Dosierung tritt im präpubertären Zeitraum von 10 Tagen praktisch keine wachstumshemmende Wirkung ein. Mit Beginn der Pubertät läßt sich jedoch bei den meisten Parametern ein teilweise deutlicher Suppressionseffekt hervorrufen.

2. Das Ausmaß der Wachstumssuppression auf Somatostatin ist sehr wahrscheinlich von der Höhe der Dosis abhängig.

3. Die Wirkung von SRIF nimmt möglicherweise mit zunehmender Applikationsdauer ab. Das verminderte Wachstum wird in diesem Fall durch einen nachfolgenden Rebound

kompensiert, der in seiner Höhe u.a. von dem zum jeweiligen Entwicklungsstand gegebenen Wachstumspotential beeinflußt wird.

4. Die Applikationsform ist eine weitere Einflußgröße. Im Gegensatz zur Dauerinfusion muß bei täglich einmaliger Gabe von SRIF mit Protamin-Zink im Verlauf von 24 Stunden mit einer zunehmenden Abschwächung der Somatostatinwirkung gerechnet werden. Dies kann, evtl. in Abhängigkeit von der Dosis, zu einer täglich erfolgenden Gegenregulation führen.

5. Es kann nicht vollständig ausgeschlossen werden, daß zu Beginn der Pubertät möglicherweise alle hypophysär sezernierten Hormone von der Suppression durch SRIF mehr oder weniger stark betroffen sind.

In künftigen Arbeiten über die Auswirkungen von Somatostatin auf die Wachstumsentwicklung über einen längeren Zeitraum wäre es wichtig, zu überprüfen, wie unterschiedliche Dosen die wachstumsrelevanten Parameter beeinflussen. Als weitere Frage bleibt zu klären, ob dabei in der frühen Pubertät die Sekretion von ACTH mit betroffen ist.

Somatostatin ist eine Substanz mit einer komplexen Wirkungsweise, die durch die Lokalisation des Peptids im zentralen und peripheren Nervensystem sowie im Gastrointestinaltrakt und Pankreas bedingt ist. Es wird daher noch weitergehender Studien bedürfen, um die Auswirkungen einer längerfristigen Therapie mit diesem Peptid in Bezug auf Wachstum und Serumhormonkonzentrationen hinreichend abzuklären.

## 6. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel dieser Arbeit war, im präpubertären Zeitraum sowie in der frühen Pubertät, Einflüsse von SRIF auf Wachstum und Serumhormonkonzentrationen in der Entwicklung der männlichen Ratte zu untersuchen.

Die Pubertät beginnt etwa mit dem 40. Tag. Um den 60. Tag erfolgt der pubertäre Wachstumsspurt, nach dem etwa am 65. Tag die Pubertätsphase abgeschlossen ist.

Unter der Behandlung mit SRIF bei einer Dosierung von täglich 1000 µg/kg Körpergewicht/Ratte über jeweils 10 Tage konnte folgendes beobachtet werden:

Bei den vom 30. bis 40. Tag präpubertär behandelten Tieren der Gruppe A zeigte sich keine hemmende Wirkung von SRIF auf Längenwachstum und Gewichtszunahme. Bei GH und Insulin trat noch während der Behandlung ein starker Gegenregulationseffekt auf, Insulin lag bis zum 90. Tag über den Kontrollwerten. Auffällig war eine verminderte LH-Sekretion am 35. Tag mit nachfolgendem Anstieg, eine verringerte Testosteronsekretion bis zum 45. Tag sowie ein deutlicher Abfall von DHEA bis zum 45. Tag. Die übrigen Parameter wiesen im Vergleich zur Kontrolle nur geringe oder keine wägbaren Veränderungen auf.

Bei Gruppe B, behandelt mit SRIF vom 40. bis 50. Tag, war bis zum 45. Tag ein hemmender Effekt auf Längenwachstum und Gewichtszunahme zu verzeichnen, der jedoch bezüglich der Länge noch während der zweiten Hälfte des Behandlungszeitraumes, beim Gewicht hauptsächlich im Rahmen des pubertären Wachstumsspurts kompensiert wurde. Mit Ausnahme von GH, Insulin und Cortisol ließ sich, abgesehen von Testosteron, bei den übrigen humoralen Parametern am 45. Tag ein mehr oder minder deutlicher Suppressionseffekt feststellen, die Testosteronsekretion war am niedrigsten 5 Tage nach Ende der Behandlung. Am deutlichsten verringert war bei Gruppe B die Sekretion von DHEA, LH und Testosteron.

Betrachtet man die gemessenen Parameter in ihrer Gesamtheit, so bleibt festzustellen, daß bei einer Behandlung mit SRIF bei einer Dosierung von 1000 µg/kg Ratte/Tag im präpubertären Zeitraum mit Ausnahme einer verminderten Sekretion der Sexualhormone während der Behandlung bzw. bis 5 Tage danach sonst keine wesentlichen Veränderungen in Bezug auf Wachstum und Serumhormonspiegel eingetreten sind.

Dagegen wurde durch dieselbe Dosis bei Applikation in der frühen Pubertät zwischen dem 40. und 50. Tag bis zum 45. Tag eine Suppression erreicht. Bei den meisten Hormonen trat jedoch noch während des Behandlungszeitraumes in der zweiten Hälfte, bei einigen auch unmittelbar danach, ein Rebound im Sinne einer kompensatorischen Gegenregulation auf, wodurch die SRIF-induzierte Entwicklungsverzögerung noch während der Pubertätsphase ausgeglichen wurde.

# 7. ANHANG

Meßergebnisse in Absolutwerten.

Bei Längenwachstum und Körpergewicht sind die Mittelwerte $\bar{x}$ und Standardabweichung s angegeben.

Tabelle 1: Längenwachstum (mm)

| Tag | K | | A | | B | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | $\bar{x}$ | s | $\bar{x}$ | s | $\bar{x}$ | s |
| 30 | 221,4 | 8,7 | 221,1 | 8,7 | - | |
| 35 | 247,8 | 10,4 | 250,6 | 8,9 | - | |
| 40 | 276,3 | 9,6 | 280,0 | 6,5 | 264,7 | 8,1 |
| 45 | 304,6 | 10,8 | 313,5 | 6,3 | 281,7 | 7,5 |
| 50 | 326,7 | 10,9 | 335,6 | 6,8 | 316,3 | 7,4 |
| 55 | 346,4 | 13,2 | 355,8 | 5,8 | 333,9 | 8,9 |
| 60 | 355,5 | 16,4 | 373,8 | 4,8 | 350,0 | 11,4 |
| 65 | 373,3 | 6,1 | 387,5 | 3,5 | 376,3 | 7,5 |
| 70 | 383,8 | 7,5 | 395,0 | 0 | 390,0 | 7,1 |
| 75 | 395,0 | 4,1 | 405,0 | 0 | 400,0 | 0 |
| 80 | 400,0 | 4,1 | 420,0 | 0 | 407,5 | 3,5 |
| 85 | 405,0 | 4,1 | 425,0 | 0 | 412,5 | 3,5 |
| 90 | 408,8 | 6,3 | 430,0 | 0 | 417,5 | 3,5 |

Tabelle 2: Längenwachstumsgeschwindigkeit (mm/5 d)

| Tag | K | s | A | s | B | s |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 30 - 35 | 26,4 | 5,7 | 29,5 | 3,9 | - | - |
| 35 - 40 | 28,5 | 4,3 | 29,4 | 4,7 | - | - |
| 40 - 45 | 28,3 | 8,3 | 33,5 | 6,5 | 17,0 | 5,3 |
| 45 - 50 | 22,1 | 6,4 | 22,1 | 2,6 | 34,6 | 5,5 |
| 50 - 55 | 19,7 | 4,7 | 20,2 | 3,8 | 17,6 | 6,6 |
| 55 - 60 | 9,1 | 5,9 | 18,0 | 2,5 | 16,1 | 4,5 |
| 60 - 65 | 17,8 | 8,2 | 13,7 | - | 26,3 | 4,8 |
| 65 - 70 | 10,5 | 2,5 | 7,5 | - | 13,7 | - |
| 70 - 75 | 11,2 | 4,1 | 10,0 | - | 10,0 | - |
| 75 - 80 | 5,0 | 0,0 | 15,0 | - | 7,5 | - |
| 80 - 85 | 5,0 | 0,0 | 10,0 | - | 5,0 | - |
| 85 - 90 | 3,8 | 2,5 | 5,0 | - | 5,0 | - |

Tabelle 3: Körpergewicht (g)

| Tag | K | | A | | B | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | $\bar{x}$ | s | $\bar{x}$ | s | $\bar{x}$ | s |
| 30 | 62,3 | 4,8 | 60,7 | 4,8 | - | |
| 35 | 80,8 | 5,9 | 81,1 | 6,0 | - | |
| 40 | 110,6 | 7,6 | 109,9 | 4,6 | 104,9 | 4,9 |
| 45 | 136,5 | 8,8 | 141,1 | 8,3 | 124,2 | 8,1 |
| 50 | 161,4 | 9,2 | 171,5 | 8,2 | 150,0 | 10,6 |
| 55 | 186,9 | 11,4 | 197,8 | 10,1 | 174,2 | 14,7 |
| 60 | 209,2 | 10,3 | 221,5 | 9,9 | 196,3 | 15,9 |
| 65 | 230,3 | 7,9 | 240,5 | 6,4 | 229,8 | 18,2 |
| 70 | 243,8 | 7,1 | 253,0 | 7,1 | 262,0 | 0 |
| 75 | 259,3 | 5,3 | 281,5 | 12,0 | 278,0 | 5,7 |
| 80 | 269,8 | 6,8 | 305,0 | 18,4 | 287,5 | 4,9 |
| 85 | 280,0 | 10,2 | 324,0 | 22,6 | 302,0 | 8,5 |
| 90 | 284,0 | 10,8 | 335,0 | 24,0 | 307,0 | 12,7 |

Tabelle 4: Geschwindigkeit der Gewichtszunahme (g/5 d)

| Tag | K | s | A | s | B | s |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 30 - 35 | 18,5 | 3,4 | 20,4 | 4,3 | - | - |
| 35 - 40 | 29,8 | 2,6 | 28,8 | 3,6 | - | - |
| 40 - 45 | 25,9 | 4,7 | 31,2 | 8,5 | 19,3 | 4,5 |
| 45 - 50 | 24,9 | 5,2 | 30,4 | 5,0 | 25,8 | 6,9 |
| 50 - 50 | 25,5 | 4,7 | 26,4 | 2,6 | 24,2 | 5,1 |
| 55 - 60 | 22,3 | 4,3 | 23,7 | 4,0 | 22,1 | 3,9 |
| 60 - 65 | 21,1 | 4,8 | 19,0 | - | 33,5 | 6,1 |
| 65 - 70 | 13,5 | 1,9 | 12,5 | - | 32,2 | - |
| 70 - 75 | 15,5 | 3,7 | 28,5 | - | 16,0 | - |
| 75 - 80 | 10,5 | 4,4 | 23,5 | - | 9,5 | - |
| 80 - 85 | 10,2 | 5,6 | 19,0 | - | 14,5 | - |
| 85 - 90 | 4,0 | 3,4 | 11,0 | - | 5,0 | - |

Tabelle 5: Längenwachstum der Tibiae pro 5-Tagesintervall (mm/5 d)

| Tag | K | A | B |
|---|---|---|---|
| 30 - 35 | 2,0 | 1,9 | - |
| 35 - 40 | 1,8 | 2,6 | - |
| 40 - 45 | 2,1 | 1,3 | 1,5 |
| 45 - 50 | 1,3 | 2,5 | 1,8 |
| 50 - 55 | 2,4 | 1,9 | 2,0 |
| 55 - 60 | 0,5 | 1,0 | 0,3 |
| 60 - 65 | 1,6 | - | 2,7 |
| 65 - 90 | 0,5 | 0,7 | 0,5 |

Tabelle 6: Wachstumshormon (ng/ml)

| Tag | K | A | B |
|---|---|---|---|
| 30 | 20,0 | - | - |
| 35 | 21,5 | 23,2 | - |
| 40 | 21,5 | 96,1 | - |
| 45 | 19,0 | 70,6 | 35,7 |
| 50 | 45,0 | 78,4 | 29,8 |
| 55 | 83,0 | 28,2 | 59,1 |
| 60 | 50,0 | 62,2 | 60,4 |
| 65 | 56,0 | - | 36,8 |
| 90 | 42,0 | 64,3 | 42,7 |

Tabelle 7: Somatomedin (U/ml)

| Tag | K | A | B |
|---|---|---|---|
| 30 | 0,879 | - | - |
| 35 | 0,950 | 0,922 | - |
| 40 | 1,104 | 1,077 | - |
| 45 | 1,332 | 1,305 | 1,265 |
| 50 | 1,446 | 1,545 | 1,379 |
| 55 | 1,616 | 1,765 | 1,548 |
| 60 | 1,721 | 1,672 | 1,859 |
| 65 | 1,625 | - | 1,590 |
| 90 | 1,519 | 1,586 | 1,523 |

Tabelle 8: Sulfatinkorporation (counts/mg)

| Tag | K | A | B |
|---|---|---|---|
| 30 | 6747 | - | - |
| 35 | 6844 | 6699 | - |
| 40 | 6800 | 6733 | - |
| 45 | 5218 | 5325 | 4817 |
| 50 | 4506 | 4423 | 4319 |
| 55 | 3305 | 3354 | 3512 |
| 60 | 3503 | 3737 | 4487 |
| 65 | 4725 | - | 4972 |
| 90 | 3044 | 3079 | 3062 |

Tabelle 9: Insulin (µU/ml)

| Tag | K | A | B |
|---|---|---|---|
| 30 | 26,1 | - | - |
| 35 | 21,2 | 20,1 | - |
| 40 | 18,6 | 38,7 | - |
| 45 | 15,8 | 36,8 | 22,8 |
| 50 | 23,8 | 44,2 | 40,4 |
| 55 | 46,0 | 71,5 | 42,6 |
| 60 | 41,5 | 61,7 | 48,4 |
| 65 | 36,2 | - | 53,2 |
| 90 | 27,3 | 36,5 | 49,2 |

Tabelle 10: Glucose (mg/dl)

| Tag | K | A | B |
|---|---|---|---|
| 30 | 168 | - | - |
| 35 | 181 | 157 | - |
| 40 | 148 | 166 | - |
| 45 | 158 | 194 | 114 |
| 50 | 152 | 158 | 151 |
| 55 | 166 | 216 | 155 |
| 60 | 190 | 189 | 175 |
| 65 | 164 | - | 178 |
| 90 | 186 | 177 | 199 |

Tabelle 11: Thyroxin (ng/ml)

| Tag | K | A | B |
|---|---|---|---|
| 30 | 57,0 | - | - |
| 35 | 57,0 | 55,0 | - |
| 40 | 57,5 | 53,0 | - |
| 45 | 76,5 | 58,0 | 47,0 |
| 50 | 69,0 | 56,0 | 63,0 |
| 55 | 62,0 | 48,0 | 64,0 |
| 60 | 52,0 | 55,0 | 63,0 |
| 65 | 53,0 | - | 49,0 |
| 90 | 58,0 | 48,0 | 63,0 |

Tabelle 12: Prolactin (ng/ml)

| Tag | K | A | B |
|---|---|---|---|
| 30 | 4,0 | - | - |
| 35 | 6,0 | 6,0 | - |
| 40 | 9,5 | 11,0 | - |
| 45 | 16,0 | 7,5 | 8,5 |
| 50 | 22,0 | 22,0 | 13,5 |
| 55 | 23,0 | 18,0 | 20,5 |
| 60 | 24,0 | 33,0 | 24,0 |
| 65 | 25,0 | - | 33,5 |
| 90 | 18,5 | 34,0 | 27,5 |

Tabelle 13: FSH (ng/ml)

| Tag | K | A | B |
|---|---|---|---|
| 30 | 308 | - | - |
| 35 | 472 | 477 | - |
| 40 | 481 | 500 | - |
| 45 | 390 | 486 | 317 |
| 50 | 395 | 432 | 305 |
| 55 | 297 | 296 | 326 |
| 60 | 266 | 328 | 315 |
| 65 | 251 | - | 275 |
| 90 | 263 | 284 | 270 |

Tabelle 14: LH (ng/ml)

| Tag | K | A | B |
|---|---|---|---|
| 30 | 17,5 | - | - |
| 35 | 18,2 | 10,2 | - |
| 40 | 16,0 | 25,0 | - |
| 45 | 46,8 | 25,2 | 21,2 |
| 50 | 51,6 | 38,0 | 12,4 |
| 55 | 22,4 | 43,5 | 19,0 |
| 60 | 16,0 | 26,1 | 13,5 |
| 65 | 17,5 | - | 19.0 |
| 90 | 36,4 | 44,2 | 38,8 |

Tabelle 15: Testosteron (ng/dl)

| Tag | K | A | B |
|---|---|---|---|
| 30 | 55,0 | - | - |
| 35 | 72,0 | 53,0 | - |
| 40 | 74,5 | 47,0 | - |
| 45 | 155,5 | 120,0 | 183,0 |
| 50 | 120,5 | 221,0 | 82,0 |
| 55 | 262,0 | 351,0 | 82,0 |
| 60 | 171,0 | 124,0 | 146,0 |
| 65 | 148,0 | - | 181,0 |
| 90 | 150,0 | 183,0 | 138,0 |

Tabelle 16: Hodengewichte (g)

| Tag | K | A | B |
|---|---|---|---|
| 30 | 0,41 | - | - |
| 35 | 0,64 | 0,74 | - |
| 40 | 1,07 | 1,09 | - |
| 45 | 1,67 | 1,71 | 1,38 |
| 50 | 2,06 | 1,85 | 1,77 |
| 55 | 2,28 | 2,18 | 2,09 |
| 60 | 2,46 | 2,28 | 2,36 |
| 65 | 2,75 | - | 2,43 |
| 90 | 3,22 | 3,06 | 3,39 |

Tabelle 17: DHEA (ng/dl)

| Tag | K | A | B |
|---|---|---|---|
| 30 | 34 | - | - |
| 35 | 63 | 36 | - |
| 40 | 66 | 41 | - |
| 45 | 153 | 62 | 35 |
| 50 | 44 | 41 | 22 |
| 55 | 30 | 26 | 26 |
| 60 | 28 | 28 | 26 |
| 65 | 50 | - | 22 |
| 90 | 22 | 14 | 12 |

Tabelle 18: Cortisol (ng/ml)

| Tag | K | A | B |
|---|---|---|---|
| 30 | 33,0 | - | - |
| 35 | 31,0 | 33,0 | - |
| 40 | 29,0 | 40,0 | - |
| 45 | 26,8 | 23,0 | 43,0 |
| 50 | 24,3 | 38,2 | 39,0 |
| 55 | 24,0 | 47,0 | 43,0 |
| 60 | 26,3 | 41,1 | 41,0 |
| 65 | 35,0 | - | 46,2 |
| 90 | 23,0 | 51,5 | 36,0 |

Tabelle 19: Gesamteiweiß (g/dl)

| Tag | K | A | B |
|---|---|---|---|
| 30 | 4,82 | - | - |
| 35 | 5,22 | 4,67 | - |
| 40 | 4,87 | 4,63 | - |
| 45 | 5,37 | 4,45 | 4,70 |
| 50 | 5,31 | 5,02 | 4,84 |
| 55 | 5,52 | 5,42 | 5,12 |
| 60 | 6,22 | 5,24 | 5,30 |
| 65 | 5,51 | - | 5,36 |
| 90 | 5,92 | 5,56 | 5,76 |

Tabelle 20: Natrium (mmol/l)

| Tag | K | A | B |
|---|---|---|---|
| 30 | 139,1 | - | - |
| 35 | 141,0 | 142,5 | - |
| 40 | 139,4 | 140,6 | - |
| 45 | 142,4 | 138,4 | 138,8 |
| 50 | 143,2 | 142,7 | 139,2 |
| 55 | 140,1 | 141,2 | 143,1 |
| 60 | 145,5 | 142,6 | 142,4 |
| 65 | 139,8 | - | 139,9 |
| 90 | 143,5 | 146,7 | 140,0 |

Tabelle 21: Kalium (mmol/l)

| Tag | K | A | B |
|---|---|---|---|
| 30 | 8,11 | - | - |
| 35 | 6,16 | 5,83 | - |
| 40 | 6,33 | 6,13 | - |
| 45 | 6,30 | 6,50 | 6,25 |
| 50 | 5,98 | 6,36 | 5,81 |
| 55 | 5,77 | 5,35 | 6,03 |
| 60 | 6,04 | 4,80 | 5,25 |
| 65 | 5,15 | - | 5,28 |
| 90 | 5,45 | 5,61 | 4,55 |

Tabelle 22: Kalzium (mmol/l)

| Tag | K | A | B |
|---|---|---|---|
| 30 | 2,73 | - | - |
| 35 | 2,60 | 2,67 | - |
| 40 | 2,59 | 2,65 | - |
| 45 | 2,75 | 2,57 | 2,50 |
| 50 | 2,63 | 2,67 | 2,63 |
| 55 | 2,65 | 2,69 | 2,73 |
| 60 | 2,79 | 2,66 | 2,67 |
| 65 | 2,56 | - | 2,63 |
| 90 | 2,55 | 2,62 | 2,47 |

Tabelle 23: Anzahl (n) der Tiere an den jeweiligen Meßtagen

| Tag | Kontrolle (n) | Gruppe A (n) | Gruppe B (n) |
|---|---|---|---|
| 30 | 21 | 19 | - |
| 35 | 21 | 19 | - |
| 40 | 30 | 14 | 15 |
| 45 | 27 | 11 | 15 |
| 50 | 21 | 8 | 12 |
| 55 | 14 | 6 | 9 |
| 60 | 10 | 4 | 6 |
| 65 | 6 | 2 | 4 |
| 70 | 4 | 2 | 2 |
| 75 | 4 | 2 | 2 |
| 80 | 4 | 2 | 2 |
| 85 | 4 | 2 | 2 |
| 90 | 4 | 2 | 2 |

## 8. ABKÜRZUNGEN

| | |
|---|---|
| ACTH | Adrenocorticotropes Hormon |
| AK | Antikörper |
| BZ | Blutzucker |
| DHEA | Dehydroepiandrosteron |
| FSH | Follikelstimulierendes Hormon |
| GH | Wachstumshormon (Growth hormone) |
| HGZ | Hodengewichtszunahme |
| HWZ | Halbwertzeit |
| IN | Insulin |
| LH | Luteinisierendes Hormon |
| NIAMDD | National Institute of Arthritis, Metabolism and Digestive Diseases |
| NIH | National Institutes of Health |
| NNR | Nebennierenrinde |
| NSILA | Non Suppressible Insulin - Like - Activity |
| PEG | Polyethylenglykol |
| RIA | Radio-Immuno-Assay |
| SM | Somatomedin |
| SRIF | Somatotropin-Release-Inhibiting-Factor (Somatostatin) |
| s | Standardabweichung |
| $T_3$ | Trijodthyronin |
| $T_4$ | Thyroxin |
| TRH | Thyreotropin Releasing Hormone |
| TSH | Thyreoid Stimulating Hormone |
| $\bar{x}$ | Mittelwert der Messwerte |

## 9. LITERATURVERZEICHNIS

Arimura, A., Gordin, A., Schally, A.: Increase in basal and thyrotropin-releasing hormone-stimulated secretion of thyrotropin and the effects of triiodthyronine in rats passively immunized with antiserum to somatostatin. Fed. Proc. 35, 782 - 785 (1976)

Benker, G., Hackenberg, K., Hamburger, B.: Effects of growth hormone-release inhibiting hormone and bromocryptine (CB 154) in states of abnormal pituitary-adrenal function.
Clin. Endocrinol. 5, 187 - 190 (1976)

Binoux, M., Hossenlopp, P., Lassarre, C., Seurin, D.: Somatomedin production by rat liver in organ culture. I. Validity of the technique, Influence of the released material on cartilage sulphation. Effects of growth hormone and insulin.
Acta Endocrinol. 93, 73 - 82 (1980)

Bloch, G. J., Masken, J., Kragt, C.L., Ganong, W.F.: Effect of testosteron on plasma LH in male rats of various ages.
Endocrinology 94, 947 - 951 (1974)

Boden, G., Master, R. W., Sattler, M. A., Martin, J. S., Tausy, M. F., Owen, O. E.: Adrenergic control of somatostatin release.
Endorinology 111, 1166- 1172 (1982)

Brazeau, P., Epelbaum, J., Tannenbaum, G. S., Rorstad, O., Martin, J. B.: Somatostatin: Isolation, Characterisation, Distribution, an Blood Determination.
Metabolism Vol. 27, No. 9, 1133 - 1137 (1978)

Brazeau, P., Guillemin, R.: Somatostatin: A newcomer from the hypothalamus.
New Engl. J. Med. 290, 963 - 964 (1974)

Brazeau, P., Rivier, J., Vale, W., Guillemin, R.: Inhibition of growth hormone secretion in the rat by synthetic somatostatin.
Endocrinologiy 94, 184 - 187 (1974)

Brazeau, P., Vale, W., Burgus, R., Ling, N., Butcher M., Rivier J., Guillemin, R.: Hypothalamic polypeptid that inhibits the secretion of immunreactive pituitary growth hormone.
Science 179, 77 - 79 (1973)

Breitner, R.: Einfluß von Somatostatin auf Wachstum und das Wachstum beeinflussende Hormone bei männlichen Ratten.
Dissertation, Tübingen (1981)

Brown, M., Rivier, J., Vale W.: Somatostatin analogs with selected biologic activities.
Metabolism 25, 1501 - 1503 (1976)

Brown, B. L., Eskins, R. P., Ellis, S. M., Reith, W. S.: Spezific antibodies to triiodthytomine hormone.
Nature 226, 359 (1970)

Burgus, R., Brazeau, P., Vale, W.: Isolation and determination of the primary structure of somatostatin (a somatotrophic release inhibiting factor) of ovine hypothalamic origin.
DHEW Publ. 74-612 (NIH), 144 - 158 (1973)

Chen, J. C., Zorn, E. M., Hallberg, M. C., Wieland, R. G.: Antibodies to testosterone-3-bovine serum albumin, applied to assay of serum 17-ß-ol androgens.
Clin. Chem. 17, 581 - 584 (1971)

Christensen, S. E., Hansen, A. P., Weeke, J., Lundbaek, K.: 24-hour studies of the effect of somatostatin on the levels von plasma growth hormone, glucagon and glucose in normal subjects an juvenile diabètics.
Diabetes 27, 300 - 306 (1978)

Cowan, J. S., Moor, B., Chow, A., Kraicer, J.:
Characteristics of the post-somatostatin rebound in growth hormone secretion from perifused somatotrophs.
Endocrinology 113, 1056 - 1061 (1983)

Coy, D.H., Coy, E. J., Arimura, A., Schally, A. V.: Solid phase synthesis of growth-hormone release-inhibiting factor.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 54 (4), 1267 - 1273 (1973)

Daughaday, W. H., Phillips, L. S., Mueller, M. C.: The effects of insulin and growth hormone on the release of somatomedin by the isolated rat liver.
Endocrinology 98, 1214 - 1219 (1976)

Desbuquois, B., Aurbach, G. D.: Use of polyethylene glycol to seperate free and antibody-bound peptide hormones in radioimmunoassays.
J. Clin. Endocrinol. 33, 732 - 738 (1971)

Dickermann, E., Dickermann, S., Meiters, J.: Influence of age, sex and oestrus cycle on pituitary and plasma growth hormone levels in rats.
In: Growth hormone (EDTS. A. Pecile, E. E. Müller), Excerpta Medica Found. Amsterdam, 252 - 260 (1972)

Döhler, K. D., Wuttke, W.: Serum LH, FSH, prolactin und progesteron from birth ot puberty in female and male rats.
Endocrinology 94, 1003 - 1008 (1974)

Efendic, S., Lins, P. E., Uvneas-Wallenstein, K.:
Extrahypophyseal effects of Somatostatin.
Ann. Clin. Res. 10(3), 151 - 156 (1978)

Eichner, M.: Hypothalamische-Hypophysäre Gonadale Achse und deren Veränderungen im Verlauf der Pubertät in männlichen Ratten.
Dipl. Arbeit Fachbereich Biologie, Universität Tübingen (1975)

Epelbaum, J., Brazeau, P., Tsang, D.: Subcellular distribution of radio-immunoassayable somatostatin in rate brain.
Brain Res. 126, 309 - 329 (1977)

Fehm, H., Voight, K., Lang, R.: Somatostatin: A potent inhibitor of ACTH-hypersecretion in adrenal insufficiency.
Klin. Wochenschr. 54, 173 - 175 (1976)

Felig, P., Wahren, J.: Somatostatin and Diabetes: Suppression of glucose absoption rather than stimulation of glucose disposal.
Metabolism 25, No. 11, Suppl. 1, 1509 - 1511 (1976)

Ferland, L., Labrie, F., Jobin, M., Arimura, A., Schally, A. V.: Physiological role of somatostatin in the control of growth hormone and thyrotropin secretion.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 68, 149 - 155 (1976)

Freedlender, A. E.: Practical and theoretical advantages of the use of $J^{125}$ in radioimmunoassay.
In: Margoulis, M. (edt.): Protein and polypeptide hormones.
Excerpta Med. (Amsterdam) JCS No. 161, 351 (1968)

Gerich, J. E.: Metabolic effects of long-term Somatostatin infusion in man.
Metabolism 25 No. 11 Suppl. 1, 1505 - 1507 (1976)

Gerich, J. E., Schultz, T. A., Lewis, S. B., Karam, J. H.: Clinical evaluation of somatostatin as a potential adjunct to insulin in the management of diabetes mellitus.
Diabetologia 13, 537 - 544 (1977)

Gharib, H., Mayberry, W. E., Ryan, R. J.: Radioimmunoassay for triiodthyronine: A preliminary report.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 31, 709 - 712 (1970)

Grant, D. B., Hambley, J., Becker, D., Pimstone, B. L.: Reduced sulphation factor in undernourished children. Arch. Dis. Child. 48, 596 - 600 (1973)

Gupta, D., Rager, K., Zarzycki, J., Eichner, M.: Levels of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, testosterone and dihydrotestosterone in the circulation of sexually maturing intact male rats and after orchidectomy and experimental bilateral cryptorchidism. J. Endocrinol. 66, 183 - 193 (1975)

Gupta, D., Rohr, M., Eichner, M.: Hypothalamus und Hypophyse. In: Hormone im Kindesalter F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart - New York 1980, S.7

Hales, C. N., Randle, P. J.: Immunoassay of insulin with insulin-antibody precipitate. Biochem. J. 88, 137 - 146 (1963)

Hall, R., Besser, G., Schally, A.: Actions of growth hormone-release inhibiting hormone in healthy men and in acromegaly. Lancet 2, 581 - 854 (1973)

Hall, R., Uthne, K.: Some biological properties of purified sulfation factor from human plasma. Acta Med. Scand. 190, 137 - 139 (1971)

Hall, R., Snow, M.,Scanlon, M., Mora, B., Gomez-Pan, A.: Pituitary effects of Somatostatin. Metabolism 27, No. 9, Suppl. 1, 1257 - 1262 (1978)

Herrmann, K.: Dissertation in Vorbereitung zum Thema: Wachstums- und pubertätsrelevante Hormone bei männlichen Ratten. Tübingen (1986)

Hildebrand, P. H.: Wachstum und wachstumsbeeinflussende Hormone bei männlichen Ratten. Dissertation, Tübingen (1981)

Hill, D. J., Andrews, S. J., Milner, R. D.: Cartilage response to plasma an plasma somatomedin activity in rats related to growth before and after birth. J. Endocrinol. 90, 133 - 142 (1981)

Hill, D. J., Francis, M. J. O., Milner, R. D. G.: Action of rat prolactin on plasma somatomedin levels in the rat and on somatomedin release from perfused rat liver. J. Endocrinol. 75, 137 - 143 (1977)

Hintz, R. L.: The somatomedins. Adv. in Pediatrics 28, 293 - 317 (1981)

Hintz, R. L., Suskind, R., Amatayakul, K.: Somatomedin and growth hormone in children with protein calorie malnutrition. J. Pediatr. 92, 153 - 156 (1978)

Hunter, M. W., Greenwood, F. C.: Preparation of iodine-131 labelled human growth hormone of high specific activity. Nature 194, 495 - 496 (1962)

Johnston, D. G., Gill, A., Ørskov, H., Batstone, G. F., Alberti, K. G. M.: Metabolic effects of cortisol in man - studies with somatostatin. Metabolism 31 No. 4, 312 - 317 (1982)

Kawai, K., Ipp, E., Orci, L., Perrelet, A., Unger, R.H.: Circulating somatostatin acts on the islets of Langerhans by way of a somatostatin-poor compartment. Science 218, 477 - 478 (1982)

Kellner, K., Hecht, K., Marek, H., Aquino, A. M.: Das Verhalten von Schilddrüsenhormonen, Kortikosteron, adrenokortikotropem Hormon und Insulin in Rattenplasma unter Streßbedingungen. Z. ges. inn. Med. Jahrg. 35, Heft 10, 418 - 421 (1980)

Klingler, W., Völter, W.: Die biologische Wirkung des Thyreotropin Releasing Hormons.
Med. Welt 29, 1645 - 1648 (1978)

Krulich, L., Dhariwal, A. P., Mc Cann, S. M.: Stimulatory and inhibiting effects on growth hormone release from rat pituitary in vitro.
Endocrinology 83, 783 - 790 (1968)

Laron, Z.: Syndrome of familial dwarfism and high plasma immunreactive growth hormone.
Isr. J. Med. Sci. 10, 1247 - 1252 (1974)

Ling, N., Burgus, R., Rivier, J., Vale W., Brazeau, P.: The use of mass spectrometry in deducing the sequence of somatostatin - A hypothalamic polypeptid that inhibits the secretion of growth hormone.
Biochem. Biophys. Res. Comm. 50, 127 - 133 (1973)

Lins, P. E., Petterson, B., Efendic, S.: Effects of short-term and prolonged infusions of somatostatin on endocrine pandreas, body weight and food intake in rats.
Acta Phys. Scand. 110/3, 267 - 275 (1980)

Lucke, C., Hoffken, B., Von zur Muhlen, A.: The effect of somatostatin on TSH levels in patients with primary hypothyroidism.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 41, 924 - 927 (1976)

Märki, F., Kamber, B., Rink, H., Sieber, P.: Non-selective inhibition of basal glucagon release by D-Cys$^{14}$-analogues of somatostatin in the rat.
J. Endocrinol. 81, 315 - 323 (1979)

Mc Conaghey, P., Dehnel, J.: Preliminary studies of "sulfation factor" production by rat kidney.
J. Endocrinol. 52, 587 - 588 (1972)

Mc Conaghey, P.,Sledge, C. B.: Production of "sulfation factor" by the perfused liver.
Nature 225, 1249 - 1250 (1970)

Meyers, C., Arimura, A., Gordin, A., Fernandez-Durango, R., Coy, D. H., Schally, A. V., Dronin, J., Ferland, L., Beaulieu, M., Fabrie, L.: Somatostatin analogs which inhibit glucagon an growth hormone more than insulin release.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 74 (2), 630 - 636 (1977)

Mitsuma, T., Colucci, J., Shenkmann, L., Hollander, C. S.: Rapid simultaneous radioimmunoassay for triiodothyronine and thyroxine in unextracted serum.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 46, 2107 - 2113 (1972)

Mohan, P. S., Jaya Rao, K. S.: Plasma somatomedin activity in protein calorie malnutrition.
Arch. of Disease in Childhood 54, 62 - 64 (1979)

Negro-Vilar, A., Krulich, L., Mc Cann, S. M.: Changes in serum prolactin and gonadotropins during sexual development of the male rat.
Endocrinology 93, 660 - 664 (1973)

Phillips, L. S., Herington, A., C., Daughaday, W., H.: Somatomedin stimulation of sulfate incorporation in porcine costal cartilage discs.
Endocrinology 94, 856 - 863 (1974)

Phillips, L. S., Orawski, A., T.: Nutrition and somatomedin. III. Diabetic control, somatomedin and growth in rats.
Diabetes 26, 864 - 869 (1977)

Phillips, L. S., Young, H., S.: Nutrition and somatomedin. I. Effect of fasting and refeeding on serum somatomedin activity and cartilage growth activity in rats.
Endocrinology 99, 304 - 314 (1976 a)

Phillips, L. S., Young, H. S.: Nutrition and somatomedin. II. Serum somatomedin activity and cartilage growth activity in streptozotozin-diabetic rats.
Diabetes 25, 516 - 527 (1976)

Pimstone, B., L., Wittman, W., Hansen, J., D., L., Murray, P.: Growth hormone and Kwashiorkor.
Lancet 2, 779 - 780 (1966)

Price, P. A., Wit, J. M., van Buul-Offers, S., Korteland-van Mahle, A.M., van Rooyen-Wehmeijer, A. K. M., Hoogerbrugge, C., van den Brande, J.:
Serum somatomedin activity and cartilage metabolism in acutely fasted, chronically malnourished, and refed rats.
Endocrinology 105, 851 - 861 (1979)

Ranke, M. B.: Somatomedinaktivität und hormonelle Regulation des Wachstums. Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen.
Habilitationsschrift, Tübingen, 1980

Ranke, M. B., Stanley, C. A., Rodbard, D., Baker, L., Bongiovanni, A. M., Parks, J.: Sex differences in binding of human growth hormone to isolated rat hepatozytes.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 73, 847 - 851 (1976)

Reichlin, S., M. D., Ph. D.: Somatostatin (Second of two parts).
New. Engl. J. Med. Vol. 309, No 25, 1556 - 1563 (1983)

Reschini, E., Giustina, G., Cantalamesa, L.: Hyperthyroidism with elevated plasma TSH levels and pituitary tumor: Study with somatostatin.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 43, 924 - 927 (1976)

Rivier, J., Brazeau, P., Vale, W.: Synthetic somatostatin prepared by solid-phase methodology.
C. R. Acad. Sci. (Paris) 267, 2737 - 2741 (1973)

Roy, M. W., Lee, K. C., Jones, M. S., Miller, R. E.: Neural control of pancreatic insulin and somatostatin secretion. Endocrinology 115, 770 - 775 (1984)

Rudolph, C.: Einfluß von Cyproteronacetat auf das Wachstum und wachstumsbeeinflussende Hormone bei männlichen Ratten.
Dissertation, Tübingen (1981)

Sara, V. R., Hall, K., Lins, P. E., Fryklund, L.: Serum levels of immunoreactive somatomedin A in the rat: Some developmental aspects.
Endocrinology 107, 622 - 625 (1980)

Sarantakis, D., Mc Kinley, W. A., Jannakais, I., Clark, D., Grant, N.: Structure activity studies on somatostatin. Clin. Endocrinol. 5, 275 - 278 (1976)

Schmidt, S.: Wachstumssuppression und hormonelle Regulation des Aufholwachstums nach Cortisoltherapie bei männlichen Ratten.
Dissertation, Tübingen (1984)

Segal, J., Troen, B. R., Ingbar, S. H.: Influence of age and sex on the concentrations of thyroid hormone in serum in the rat.
J. Endocrinol. 93, 177 - 181 (1982)

Siler, T., Vandenberg, G., Yen, S.: Inhibition of growth hormone release in humans by somatostatin.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 37, 632 - 634 (1973)

Skelley, D. S., Brown, L. P., Besch, P. K.: Radioimmunoassay. Clin. Chem. 19, 146 - 186 (1973)

Smith, E. R., Damassa, D. A., Davidson, J. J. M.: Feedback regulation and male puberty: Testosteron-luteinizing hormone relationships in the developing rat.
Endocrinology 101, 173 - 180 (1977)

Spencer, E. M.: An in vivo model to study the regulations of serum somatomedin activity in rats.
In: Giordano, G., van Wyk, J. J., Minuto, F. (edts.): Somatomedins and growth.
Serono Symposion 23, 271 - 276 (1979)

Strobel, M.: Dissertation in Vorbereitung zum Thema: Hormonelle Regulation des Catch-up-Wachstums nach Therapie mit Cyproteronacetat bei männlichen Ratten.
Tübingen (1986)

Stützle, H.: Periphere Hormone und ihre Beziehung zum Wachstum bei der männlichen Ratte - eine querschnittliche Studie.
Dissertation, Tübingen (1982)

Talwar, G. P., Kumar, N., Pandian, M. R., Gupta D. P.: Cellular and molecular correlates of the decline of cartilage and thymus to growth hormone in aged animals.
Mol. Cell. Endocrinol. 1, 209 - 226 (1974)

Tyrrel, J., Lorenzi, M., Gerich, J.: Inhibition by somatostatin of ACTH secretion in Nelson's syndrom.
J. Clin. Endocrinol. Metabol. 40, 1125 - 1127 (1975)

Uthne, K.: Human somatomedins: Purification and some studies on their biological actions.
Acta Endocrinol. Suppl. (Copenhagen) 175, 1 - 35 (1973)

Vaitukaitis, J. L., Dale, S. L., Melby, J. C.: Role of ACTH in the secretion of free dehydroepiandrosterone and its sulfate ester in man.
J. Clin. Endocrinol. 29, 1443 - 1447 (1969)

Vale, W., Rivier, J., Ling, N., Brown, M.: Biologic and immunologic activities and applications of somatostatin analogs.
Metabolism 27, 1391 - 1401 (1978)

Van den Brande, J. L., Du Caju, M. V. L.: Plasma somatomedin activity in children growth disturbances.
In.: Advanced in Human Growth Hormone Research (Raiti, S. ed.)
DHEW Publ. No. (NIH) 74-612, 98 - 126 (1974)

Van Wyk, J. J., Underwood, L. E., Hintz, R. L., Clemmons, D.R., Voina, S. J., Weaver, R. P.: The somatomedins: A family of insulin-like hormones under growth control.
Rec. Prog. Horm. Res. 30, 259 - 318 (1974)

Waldhäusl, W. K., Bratusch-Marrain, P., Loebenstein, B.: Diabetogenic action of somatostatin in healthy subjects: Effect of amino acids and somatostatin upon blood glucose, serum insulin and glucagon.
Metabolism Vol. 27, No. 9, Suppl. 1, 1437 - 1440 (1978)

Wilber, J., Nagel, T., White, W. F.: Hypothalamic growth hormone releasing activity (GRA): Characterisation by the in vitro rat pituitary and radioimmunoassay.
Endocrinology 89, 1419 - 1423 (1971)

Winter, J. S. D.: Prepubertal and pubertal endocrinology.
In: Tanner, J. M., Falkner, F.: Human growth - postnatal growth.
Plenum Press, New York, 183 - 213 (1978)

## Lebenslauf

Am 25. April 1951 wurde ich, Walter Bollenbach, als erster Sohn des August Bollenbach und der Lore Bollenbach, geb. Wörner, in Rommelsbach, Landkreis Reutlingen, geboren.

Von 1958 bis 1962 besuchte ich die Volksschule in Rommelsbach, anschließend bis zur Mittleren Reife 1967 das Johannes-Kepler-Gymnasium in Reutlingen. Danach war ich ein Jahr lang bis Sommer 1968 zur Ausbildung zum Inspektoranwärter auf dem Bürgermeisteramt in Pliezhausen tätig. Ab Sommer 1968 setzte ich meine Schulausbildung am Wirtschaftsgymnasium in Reutlingen fort, wo ich 1971 das Abitur ablegte.

Zwischen 1971 und 1977 studierte ich an der Universität Tübingen bzw. PH Reutlingen, Lehramt Grund- und Hauptschule, in den Fächern Sport und Mathematik bzw. vertiefend Pädagogik und Soziologie.

Im WS 1977 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Universität Tübingen: Ärztliche Vorprüfung August 1979, 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung März 1981, 2. Abschnitt April 1983 und 3. Abschnitt am 12. April 1984.

Seit April 1985 bin ich als Assistenzarzt am Radiologischen Zentralinstitut des Paracelsus-Krankenhauses Ruit (Akad. Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen) bei Herrn Professor Dr. Kapp-Schwörer tätig.

Druck Köhler Tübingen